

**Ergebnisse von Messungen des
Pyridincoferment-Gehaltes in
normalen und maligne entartetem
Gewebe**

Joachim Nossen

1960

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

**Ergebnisse von Messungen des
Pyridincoferment-Gehaltes in
normalen und maligne entartetem
Gewebe**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Joachim Nossen
aus Beuthen

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Oktober 1960



Herrn Professor Dr. W. SEITZ sei an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats und Frau Dr. Dr. V. von BRAND sowie Frau Dr. I. WOLLER für die wertvolle Unterstützung und liebenswürdige Beratung bei der Durchführung der Arbeit herzlich gedankt.

Zu besonderem Dank sind wir den Direktionen der chirurgischen Poliklinik der Universität und der chirurgischen Universitätsklinik verpflichtet, die uns für unsere Untersuchungen Operationsmaterial zur Verfügung stellten, sowie Herrn Professor Dr. H. DRUCKREY, Freiburg für die freundliche Überlassung von Tumorratten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555225_0073

INHALTSVERZEICHNIS

I) ALLGEMEINE EINTEILUNG

1. Die Fermente
2. Die wasserstoffübertragenden Nukleotide
 - a) Entdeckung und Eigenschaften
 - b) Struktur und Funktion
 - c) Stoffwechsel
3. Biologische Oxydation und Pyridinnukleotide
4. Fettsynthese und Pyridinnukleotide

II) THEMASTELLUNG

III) METHODIK

1. Prinzip einer optischen DPN/DPNH Bestimmung
2. Grundlage einer optischen Parallelbestimmung von DPN und DPNH
3. Notwendige Bedingungen für die DPN/DPNH Bestimmung
4. Arbeitsvorschrift
 - a) DPN-Bestimmung
 - b) DPNH-Bestimmung

IV) ERGEBNISSE

1. Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes in Operationsgeweben
 - a) Magen-Karzinome
 - b) Colon-Karzinome
 - c) Bronchial-Karzinome
 - d) sonstige Tumorgewebe
 - e) sonstige Operationsgewebe
2. Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes in der Leber von Normal- und Tumorratten
 - a) Normalratten
 - b) Tumorratten

3. Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes in der Leber von Normal- und Hungertauben

- a) Normaltauben
- b) Hungertauben

V) DISKUSSION

VI) ZUSAMMENFASSUNG

VII) LITERATUR

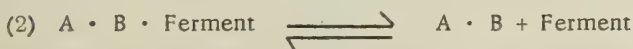
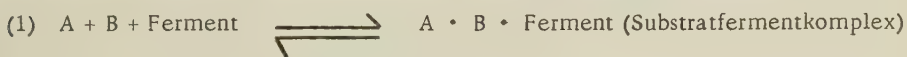
I) ALLGEMEINE EINLEITUNG

1. Die Fermente

Die Kenntnis fermentativer Reaktionen reicht lange zurück. Jahrhundertlang bereitete man berauschende Getränke mit Hilfe von Fermenten. Plinius nennt die alkoholische Gärung "fermentatio". Davon leitet sich der Name ab. Berzellius führte 1836 den Begriff "Katalyse" ein. Er definierte: "Ein Katalysator ist ein Stoff, der durch seine Gegenwart chemische Tätigkeiten hervorruft, die ohne ihn nicht stattfinden würden." Nach W. Ostwald ist die Katalyse "die Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorgangs durch die Gegenwart eines fremden Stoffs". Diese Definition ist in vielen Fällen für die Anwendung auf die fermentativen Vorgänge zu eng. Uns ist eine Reihe wichtiger Stoffwechselvorgänge bekannt, die nur in Gegenwart besonderer Fermente ablaufen. Wir müssen annehmen, dass die Bedingungen für den Ablauf der Reaktion erst durch das Ferment geschaffen werden. Wir kennen viele Reaktionen, die durch Zuführung von Wärme sichtbar beschleunigt werden. Dabei werden in der Regel labile Bindungen im Molekül gelockert oder gelöst. Die Fermente vermögen aber im Gegenteil auch sehr stabile Bindungen reaktionsfähig zu machen. E. Fischer gebraucht das Bild von "Schloss und Schlüssel", und will damit sagen, dass Fermente im Sinne einer Selektivität wirksam sind. Das Ferment verbindet sich immer mit seinem Substrat (der in Gegenwart des Ferments umgesetzte Stoff heisst ganz allgemein das Substrat des betreffenden Ferments), wird aber im Verlauf der Reaktion wieder freigesetzt, so dass es offensichtlich in der Bilanz des Vorgangs nicht auftritt. Die Bindungskräfte zwischen bestimmten Atomen im Molekül des Substrats werden durch die Bindung an das Ferment derart verändert, dass eine chemische Reaktion beginnen kann. Wir können also definieren: "Fermente sind chemische Stoffe, welche die Richtung und Geschwindigkeit chemischer Umsetzungen im Organismus bestimmen und im Gegensatz zu Vitaminen und Hormonen am Ort ihrer Entstehung wirksam sind."

Mechanismus der Fermentwirkung

Zwei Substrate A und B gehen mit dem Ferment folgende Verbindung ein:



Die Reaktion verläuft in beiden Richtungen. Das Ferment bringt die Partner räumlich aneinander oder trennt sie. All diese Reaktionen verlaufen an der Oberfläche des Ferments. Nach dem Massenwirkungsgesetz besteht im einfachsten Fall folgende Beziehung zwischen den Konzentrationen des Ferments, des Substrats und ihrer Verbindungen:

$$\frac{(\text{Ferment}) \cdot (\text{Substrat})}{(\text{Komplex})} = k = \text{const.}$$

Da das Substrat nur im Komplex reaktionsfähig ist, ist die Reaktionsgeschwindigkeit der Konzentration des Komplexes proportional.

Sind die thermodynamischen Bedingungen für den Ablauf einer Reaktion in einer bestimmten Richtung erfüllt, so kann die Reaktion eintreten, sie muss es nicht. Bleibt ein Stoff unter Bedingungen, die eine chemische Reaktion erlauben, unverändert, so kann das zwei Ursachen haben; er ist reaktionsträge oder er befindet sich mit anderen Stoffen im Gleichgewicht. Nur im ersteren Fall vermögen die Fermente eine Reaktion in Gang zu bringen. Die Biokatalysatoren heben die Reaktionsträgheit der Stoffe auf, d.h. sie übermitteln die Aktivierungsenergie, so dass die Reaktion nach dem Gefälle der freien Energie ablaufen kann. Das bedeutet: die Lage des Gleichgewichts wird nicht beeinflusst vom Ferment.

Konstitution und Spezifität der Fermente

Wir unterscheiden nach v. Euler Coferment, Apoferment und Holoferment.

Coferment + Apoferment $\rightleftharpoons$ Holoferment. Das Apoferment ist der Proteinanteil am Gesamtferment und entscheidet, welche chemische Verbindung abgeändert wird. Es ist verantwortlich für die Substratspezifität. Das Coferment ist die prosthetische Gruppe, der die Wirkungsspezifität zuzuschreiben ist. Das Substrat wird verändert mittels einer Wirkungsweise, z.B. durch Hydrolyse, Oxydation, Reduktion, Phosphorylyse etc. Das Holoferment ist das Gesamtferment und das ausschliesslich wirksame Prinzip.

Grösse der Wirkung

Allgemein setzt ein Mol Ferment 1000 - 10 000 Mol Substrat pro Sekunde um. Der Katalysator geht in die Reaktionen ein und es erfolgen Verbindungen, die aber wieder rückgängig gemacht werden können. Aus dem Grund vermag ein Fermentmol dieselbe Umsetzung mehrere Male mitzumachen. Allmählich wird aber das Ferment durch Denaturierung oder durch Verbindung mit Intermediärprodukten verbraucht.

Abhängigkeit von Temperatur und Milieu

Wie bei allen chemischen Reaktionen nimmt auch bei Fermentreaktionen die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Temperatur zu. Nach der sog. "RGT Regel" bewirkt eine Steigerung der Temperatur um 10 Grad eine Verdoppelung der Reaktionsge-

schwindigkeit. Bei Temperaturen über 50 Grad setzt aber eine Denaturierung des Fermentproteins ein, so dass die Aktivität rasch absinkt und bald vernichtet wird. Es gibt daher für die Fermentwirkungen eine optimale Temperatur, die meist um 40 Grad liegt. Von grösster Bedeutung ist die Wasserstoffionenkonzentration. Die Abhängigkeit der Fermentwirkungen vom pH Wert des Milieus erklärt sich mit einer veränderten Dissoziation saurer oder basischer Gruppen im Fermentprotein oder Coferment bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration.

2. Die wasserstoffübertragenden Nukleotide

a) Entdeckung und Eigenschaften

Die Entdeckung und Erforschung der wasserstoffübertragenden Cofermente verdanken wir v. Euler und besonders O. Warburg. Seine Arbeiten führten zur Isolierung von drei Faktoren: 1. einem Protein ("Zwischenferment"), 2. einem Nukleotid (Coferment), 3. dem sog. "gelben Ferment". Das Nukleotid ist mit dem Protein zu einem lockeren Komplex verbunden. Allein ist weder das Protein noch das Nukleotid wirksam. Die Wirkungsweise des Coferments und des gelben Ferments ergibt sich aus ihren chemischen Eigenschaften: beide können reduziert und oxydiert werden. Die Reduktion des gelben Ferments ist direkt sichtbar, weil es entfärbt wird. Auch das reduzierte Nukleotid ist optisch zu erkennen, es zeigt im Ultraviolett bei 345 m μ eine Absorptionsbande. Es handelt sich hier also um Redoxsysteme, deren Aufgabe es ist, den Substratwasserstoff aufzunehmen und abzugeben.

b) Struktur und Funktion

Uns sind drei Codehydrasen bekannt. Sie weisen alle einen uniformen Bau auf: sie sind Dinukleotide. Unter einem Nukleotid verstehen wir ganz allgemein eine Verbindung von einem Mol Phosphorsäure, einem Mol Ribose und einem Mol einer organischen Base, die entweder ein Pyridin- oder Purinderivat ist. Codehydrase I ist das Diphosphopyridinnukleotid. Seine oxydierte Form wird DPN (&), die reduzierte DPNH genannt. Codehydrase II ist das TPN, Codehydrase III das

(&) In der Arbeit werden folgende Abkürzungen verwendet:

DPN = Diphosphopyridinnukleotid

DPNH = Dihydro(phospho)pyridinnukleotid

TPN = Triphosphopyridinnukleotid

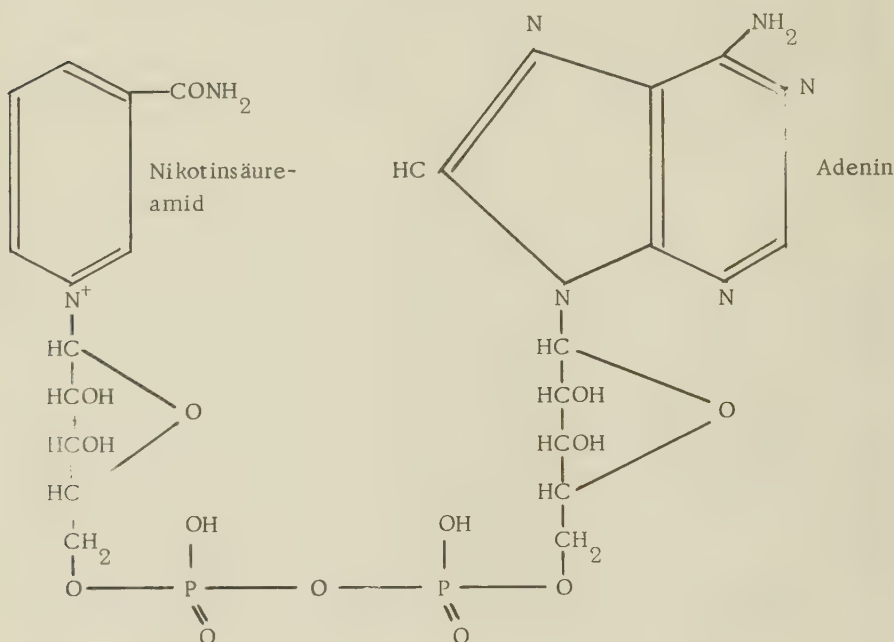
FAD = Flavinadeninnukleotid

ADH = Alkoholdehydrase

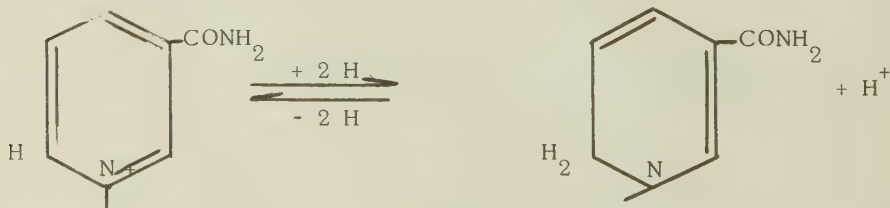
ATP = Adenosintriphosphat

ADP = Adenosindiphosphat

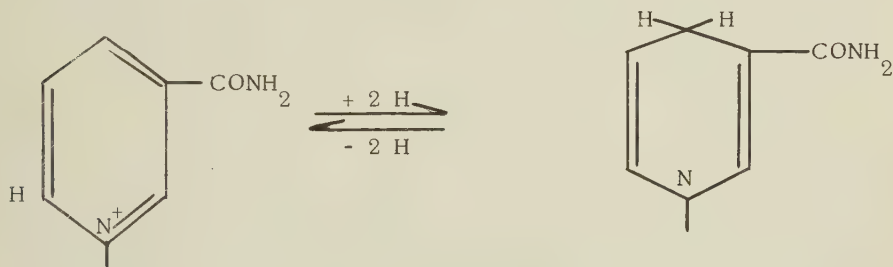
FAD, das an Stelle der Pyridinbase das Isoalloxazin besitzt. Der weitaus grössere Teil der heute bekannten Dehydrogenasen hat als Wirkungsgruppe das DPN. Die mit der Cozymase der Hefe identische Codehydrogenase I hat folgende Konstitution:



Die zwei Mol ortho-Phosphorsäure sind nach dem Prinzip des Säureanhydrids verbunden, die Phosphorsäure-Zucker-Bindung ist eine esterartige und die organische Base ist mit der Ribose nach dem Glykosidprinzip verknüpft. Beim TPN ist eine weitere Phosphorsäure mit der OH-Gruppe von C₂ der Ribose neben dem Adenin verestert. Das wirksame Prinzip bildet das Nikotinsäureamid als Pyridinderivat. Es holt gleichsam als Zange zwei H-Atome aus dem Substrat heraus. Bei der Reduktion scheint die ortho-Dihydroverbindung zu entstehen;



Durch die zwei H-Atome wird die Doppelbindung von $\text{>N}^+=\text{C-H}$ aufgehoben. Ein H-Atom sättigt die nun freigewordene Valenz des C ab, das zweite H-Atom wird zum H^+ -ion und gibt sein Elektron an den N^+ ab, so dass aus einer Ammonium- eine Ammoniakverbindung entsteht. Auf Grund von Versuchen, bei denen durch die Reduktion Deuterium in den Pyridinkern eingeführt wird, ist man neuerdings zu der Ansicht gekommen, dass bei der Reduktion der Pyridinnukleotide der Wasserstoff in para-Stellung zum Stickstoff eingeführt wird, so dass eine chinoide Struktur entsteht (&):



Es hat sich gezeigt, dass z.B. das Glukosephosphat durch die Pyridinnukleotide dehydriert wird. Ferner sind uns aber noch über 50 Substrate bekannt, deren Co-dehydrase das DPN ist. Es sei in diesem Zusammenhang nur der Äthylalkohol, die Milchsäure, die Äpfelsäure und der Phosphoglycerinaldehyd erwähnt. Die Spezifität der Dehydrierung wird ausschliesslich durch das Fermentprotein bestimmt. Wenn das Pyridinnukleotid als Katalysator wirken soll, muss seine reduzierte Form wieder rückoxydiert werden. Das vollziehen meist die sog. gelben Fermente. O. Warburg kam zu dem Ergebnis, dass das Laktoflavin durch das DPNH hydriert wird. Demnach findet folgende Reaktion statt:



Die Summe aller Reaktionen des DPN besteht darin, gewissermassen als "Vehikel" für die Wasserstoffübertragung zu dienen.

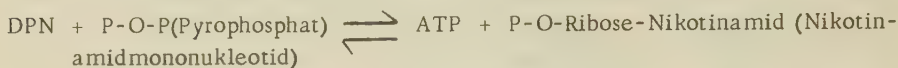
c) Stoffwechsel

Die Pyridinnukleotide in den Zellen können durch verschiedene Fermente abgebaut werden. In tierischen Geweben und in Neurospora ist eine Nukleotidase vorhanden, welche die glykosidische Bindung in den Pyridincofermenten spaltet und dadurch Nikotinsäureamid freisetzt (§). Die Spaltung kann man durch Zugabe des

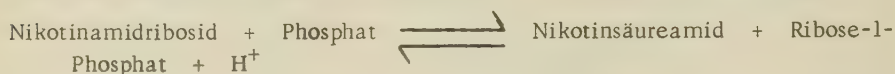
(&) Pullmann & Mitarbeiter, J. bio. Chem. 206, 129 (1954)

(§) Mann & Quastel, Biochem. J., 35, 502 (1941)

letzteren hemmen. Das Ferment wird aktiviert durch Ca^{++} Salze. Diese Tatsache ist eine Erklärung für die Hemmung der Atmung durch Ca^{++} . Von Kornberg wurde aus Leber und Hefe ein Ferment isoliert, das in Gegenwart von Pyrophosphat die Pyridinnukleotide auf folgende Weise spaltet:



Die Pyrophosphatbrücke kann auch durch eine spezifische Pyrophosphatase unter Bildung von Adenylsäure gespalten werden. Das Ribosid des Nikotinsäureamids wird dann nach dem Prinzip der Phosphorylyse weiterabgebaut (Kornberg):

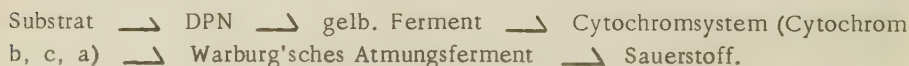


Diese Reaktion zeigt einen möglichen Weg der DPN-Synthese: 1. Synthese des Nikotinamidribosids durch Umkehrung der obigen Reaktion, 2. Phosphorylierung des Ribosids in Stellung 5' durch ATP, 3. Reaktion des Nikotinamidmononukleotids mit ATP nach der Kornberg'schen Reaktion unter Bildung von Pyrophosphat und DPN. Wird der dritte Phosphatrest durch Phosphorylierung mit ATP eingeführt, so entsteht aus dem DPN das TPN.

3. Biologische Oxydation und Pyridinnukleotide

Um die Bedeutung der Pyridinnukleotide für den Organismus voll zu erfassen, muss in kurzen Zügen auf die biologische Oxydation eingegangen werden.

Die wenigsten Stoffe der Zelle sind autooxydabel, d. h. sie vermögen nicht direkt mit dem Sauerstoff zu reagieren. Der oxydative Angriff besteht immer in einer Dehydrierung des Substrates (Wieland), von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen. Es folgt eine sukzessive Wasserstoffübertragung auf verschiedene Verbindungen und schliesslich die Oxydation des atomaren zum ionisierten Wasserstoff. Die Elektronenabgabe des Wasserstoffs wird durch Metalle (in der Regel Fe, aber auch Cu) vermittelt. Grob schematisch sieht das wie folgt aus:



Diese Folge kann man in zwei Abschnitte teilen: 1. eine Übertragung der Wasserstoffatome von einem Donator auf einen Akzeptor, 2. eine Elektronenverschiebung zwischen Metallatomen. Das Flavinsystem vermag - wenn auch sehr langsam - autooxydabel mit molekularem Sauerstoff zu reagieren und dabei entsteht nicht H_2O , sondern H_2O_2 . Diese Reaktion verläuft wesentlich langsamer als die

übliche Ionisation über das Cytochromsystem, da das Redoxpotential des Warburg'schen Atmungsferments erheblich grösser ist als das der Flavinenzyme. Die H_2O_2 -Bildung geht auch dann weiter, wenn das Warburg'sche Atmungsferment mit CO oder HCN vergiftet ist. Man bezeichnet sie als Restatmung. Die Energie, die aus dem mit Hilfe der Pyridincofermente dem Substrat entzogenen Wasserstoff und dem Sauerstoff der Atmung unter Wasserbildung gewonnen wird, wird auf drei Stufen verteilt: 1. der Übergang des Wasserstoffs von den Pyridincofermenten zu den gelben Fermenten, 2. die Elektronenweitergabe von den Flavinen auf das Cytochromsystem unter Bildung von Wasserstoffionen, 3. die Elektronenverschiebung vom ersten Glied des Cytochromsystems (Cytochrom b) zum Sauerstoff unter Bildung von Sauerstoffionen. Nach der Knallgasreaktion werden bei der Bildung von einem Mol Wasser 55 000 cal frei:



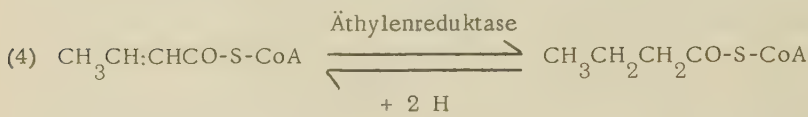
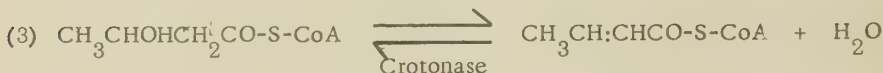
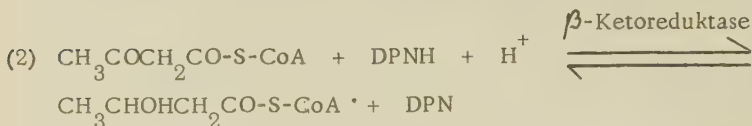
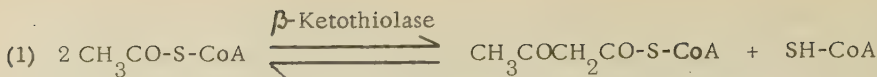
Eine so gewaltige Energieentbindung an einer einzigen Stelle im Organismus hätte wahrscheinlich zerstörende Wirkung. Auch würde der Grossteil der freiwerdenden Energie nutzlos verpuffen. Die derart gewonnene Energie wird vom Organismus zur Bindung einer Phosphorsäure an ADP verwendet und damit wird das energiereichere ATP, gewissermassen der "Energievorratsspeicher", gebildet.

Diese Vorgänge nennt man die oxydative Phosphorylierung, oder da sie mit der Atmungskette verknüpft sind, Atmungskettenphosphorylierung. Primär führt also die Dehydrierung der verschiedensten Substrate zu ein und demselben Produkt: einem hydrierten Pyridincoferment. Dieses müssen wir als das eigentliche Anfangsglied der biologischen Oxydation und der daraus resultierenden Energiegewinnung betrachten.

4. Fettsynthese und Pyridinnukleotide

Schon seit einiger Zeit wissen wir, dass es keinen getrennten Fett-, Eiweiss- oder Kohlenhydratstoffwechsel gibt. Zwischen den komplizierten mannigfachen Abbauvorgängen der Nahrungsstoffe im Organismus bestehen enge Beziehungen. Nähere Zusammenhänge zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel wurden von Lynen und Mitarbeitern ermittelt. Ihnen gelang es, die Fermente des Fettstoffwechsels zu isolieren und zu identifizieren (⁸):

(⁸) Lynen, Angew. Chem. 64, 687 (1952); Lynen, J. Amer. chem. soc. 75, 11, 2787 (1953); Lynen, Biochim. biophys. Acta 12, 299 (1953)



Aus dem Schema ist zu ersehen, dass die Fettsynthese von der aktivierten Essigsäure und vom DPNH abhängig ist; beide werden aber beim Abbau der Kohlenhydrate gewonnen. Veränderte Stoffwechsellagen, wie z.B. im Hunger- oder Diabeteszustand, zeichnen sich durch eine bedeutsame Hemmung der Glykolyse aus. Die Folge ist ein Mangel an Oxalessigsäure und Wasserstoffdonatoren (DPNH), der für eine ungenügende Synthese der Fettsäuren und für das Auftreten von Ketokörpern verantwortlich ist. Damit ist eine exakt definierte Beziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und den Pyridincofermenten gegeben.

II) THEMASTELLUNG

Der Erforschung des Krebsproblems wird in der heutigen Medizin und Biochemie die höchste Aufmerksamkeit gewidmet. Die übliche Operations- und Strahlenbehandlung erweist sich in vielen Fällen als mangelhaft oder sogar als völlig unzulänglich. In stetigerem Mass wird anerkannt, dass die Biochemie den wesentlichsten Schritt zur Lösung des Krebsproblems beizutragen vermag. In diesem Zusammenhang wurden umfangreiche Untersuchungen maligner Tumoren durchgeführt, die besonders der Analyse des Krebsstoffwechsels galten.

Der Pyridincofermentgehalt in Tumorgeweben wurde in den USA von Carruthers, Suntzeff, Jedeikin und Weinhouse (9), (2), in Europa besonders von H. v. Euler (3) erforscht. Dabei wurden in der Regel im Tierexperiment erzielte Karzinome berücksichtigt. Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, den Pyridincofermentgehalt insbesondere in Tumorgeweben von Karzinomkranken zu untersuchen.

Glock und Mc Lean in England (4), (5) sowie Helmreich, Holzer, Lamprecht und Goldschmidt (7), (8) in Deutschland untersuchten die Auswirkungen von Hunger und Diabetes auf den Stoffwechsel und fanden dabei merkliche Veränderungen des DPN/DPNH Quotienten. Die englischen Forscher berichten von einem erniedrigten DPN/DPNH Quotienten als Ausdruck einer Abnahme des DPN, die deutschen Autoren dagegen von einem angestiegenen DPN/DPNH Quotienten, der aus einer Verminderung des DPNH resultieren soll.

Im Rahmen umfangreicher Untersuchungen der Fettsynthese in der Leber von Normal- und Hungertauben oblag uns die Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes in der Leber von Hungertauben im Vergleich zur normalen Stoffwechsellage. Bahnbrechend für die Krebsforschung war die Erkenntnis von Virchow, dass die Krebszellen somatische Zellen sind. Heute definieren wir die malignen Geschwülste als "autonome irreversible Wachstumsexcesse" (Borst). Kennzeichen der Krebszelle ist der erhebliche Differenzierungsverlust zu Gunsten des ungezügelten Wachstums. Die autonome Zelle wächst infiltrativ-destruierend und diskontinuierlich, d.h. metastasierend. Die Vorstellung von einem universellen Krebserreger ist längst überholt. Wir kennen heute eine Vielzahl von karzinogenetischen Mechanismen, die zu Stoffwechseländerungen der Zellen führen: chemische Stoffe wie z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe und Azofarbstoffe, Röntgen- und Radiumstrahlen, thermische und mechanische Reize, langjährige rezidivierende Entzündungen, Sauerstoffentzug. Auf diese Schädigungen vermag der Organismus mit der Ausbildung histologischer Varianten zu reagieren. Siebert und Lang wiesen nach, dass die Zahl der Mitochondrien schon in den experimentell auslösbaren prä-tumoralen Stadien und insbesondere in manifesten Tumoren vermindert ist (13). Einer Abnahme der Mitochondrien um 50 % steht eine Verminderung der Atmungs-

fermente um 80 % gegenüber. Durch diesen "Cytochromdefekt" (v. Euler) ist die Zellatmung weitgehend zerstört. Sind die Störungen weit genug fortgeschritten und ist der Weg zur Normalzelle immer aussichtsloser geworden, da die schädigenden Mechanismen andauern, so springt die schwergeschädigte gewissermassen "angekrebste" Zelle in die Krebszelle um. Zur Kompensierung der insuffizienten Atmung bildet sich eine vermehrte aerobe Glykolyse aus, d. h. die Kohlenhydrate werden in Sauerstoffatmosphäre zu Milchsäure abgebaut (14). In vielen Fällen ist die Atmung nicht wesentlich geringer, aber die Milchsäurebildung ist immer erhöht. Die beim Zuckerabbau durch Atmung anfallende verwertbare Energie beträgt 70 % des gesamten Brennwertes der Glukose, Zuckerabbau durch Milchsäurebildung führt dagegen nur zu 2,5 % (!) verwertbarer Energie (13). Diese mangelhaften energetischen Verhältnisse stehen in engem kausalen Zusammenhang mit den biochemischen und morphologischen Abweichungen der Krebszellen von der Norm: die autonome Zelle vermag synthetische Prozesse nur ungenügend durchzuführen und neigt in besonderem Ausmass zur Nekrose. Die gesteigerte Milchsäurebildung ist aber nicht das ausschliessliche Signum der Krebszelle. O. Warburg kam zu der Feststellung: kein Wachstum ohne Glykolyse. Offenbar scheinen diese Verhältnisse für alle rasch wachsenden Gewebe zu gelten, denn auch in den embryonalen Geweben lässt sich eine gesteigerte aerobe Glykolyse nachweisen(14).

Die karzinogenetische Wirkung von Azofarbstoffen insbesondere auf die Leberzellen ist lange bekannt. Vor etwa 50 Jahren machte man die Feststellung, dass Arbeiter der Anilinwerke häufig an Karzinomen erkrankten. Yoshida (1932-35) fütterte Ratten mit o-Amidoazotoluol, der wirksamen Substanz des Scharlachrots. Fast alle Tiere erkrankten an Leberadenomen und -karzinomen. 1937 berichtete Kinosita von der karzinogenen Wirkung des Buttergelbs (4-Dimethylaminoazobenzol). Die Richtigkeit der japanischen Forschungen wurde 1938 von Brock, Druckrey und Hamperl in Deutschland, 1944 von Opie in USA bestätigt (&). Siebert weist auf Veränderungen der Rattenleber nach Zufuhr von Buttergelb hin (13): Die Mitochondrien der Leberkarzinomzellen enthalten 50 % weniger Eiweiss, Ribonukleinsäuren und Laktoflavin als die Mitochondrien normaler Leberzellen. Dagegen findet sich mehr Eiweiss und Ribonukleinsäure in den Tumorzellkernen.

Im Rahmen unserer Arbeit bestimmten wir den Pyridincoferment-Gehalt in operativ gewonnenen menschlichen Tumorgeweben. Die Verarbeitung der betreffenden Gewebe erfolgte unmittelbar nach ihrer Entnahme aus dem Körper.

Wir untersuchten ferner den Pyridincoferment-Gehalt in der Leber von Hepatomratten; diese Tiere bezogen wir von Herrn Professor Dr. H. Druckrey, Freiburg.

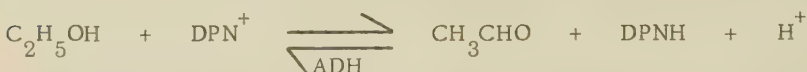
(&) Brock, Druckrey u. Hamperl, Arch. exp. Path. 189, 709 (1938); Arch. klin. Chir. 194, 250 (1939); Z. Krebsforschung 50, 431 (1940).

Die Ratten wurden etwa 5 Monate lang mit 5 mg Buttergelb/die gefüttert, so dass sie etwa 800 mg aufnahmen. Das Buttergelb war in Latzfutter eingebacken. Das Gebäck enthielt alle für die Ernährung notwendigen Substanzen. Die jeweils aufgenommene Menge Buttergelb wurde durch Bestimmung der wirklich gefressenen Nahrungsmenge festgestellt. Die Entwicklung der malignen Tumoren erfolgte mit einer Latenzzeit von ca. 200 - 300 Tagen. Ferner oblag uns die Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes in der Leber von Normal- und Hungertauben. Die Dauer der Hungerperiode betrug 72 - 100 Stunden.

III) METHODIK

1. Prinzip einer optischen DPN/DPNH-Bestimmung

O. Warburg hat 1936 eine optische Bestimmungsmethode des DPN angegeben. Wie in der Einleitung ausführlich erwähnt hat das hydrierte Coferment im Ultraviolett bei $345\text{ m}\mu$ eine starke Absorptionsbande, das oxydierte Coferment nicht. Die Bestimmung stationärer DPN/DPNH Konzentrationen beruht auf folgender Reaktion:



Das Ferment dieser Reaktion ist die Alkoholdehydrase. Das Entstehen oder Verschwinden der Dihydropyridinnukleotidbande ermöglicht die quantitative Bestimmung des DPN oder DPNH.

a) DPN-Bestimmung

Eine quantitative DPN-Bestimmung ist möglich, wenn das Gleichgewicht Äthanol/Acetaldehyd völlig nach rechts verschoben wird. Das wird erreicht durch einen Überschuss an Äthanol und ein Abfangen des entstandenen Acetaldehyds mit Hilfe von Semicarbacid. Die Reaktion wird mit ADH gestartet.

b) DPNH-Bestimmung

Eine quantitative DPNH-Bestimmung ist möglich, wenn das Gleichgewicht völlig nach links verschoben wird. Das geschieht durch einen Überschuss an Acetaldehyd. Gestartet wird wiederum mit ADH.

Da ADH mit TPN unwirksam ist, wird bei dieser Reaktion das mit DPN gemeinsam vorkommende TPN nicht erfasst.

2. Grundlage der optischen Parallelbestimmung von DPN und DPNH

Grundlage einer optischen Parallelbestimmung bildet die unterschiedliche Eigenschaft des oxydierten und reduzierten DPN gegenüber Säuren und Basen: DPN ist säurestabil, DPNH alkalistabil. Das zu untersuchende Gewebsmaterial wird in zwei Teile geteilt. Die eine Probe wird zur DPN-Bestimmung mit Trichloressigsäure enteiwisst. Dabei wird das reduzierte Pyridinnukleotid zerstört. Die andere Probe wird mit kochender NaOH enteiwisst, wobei das DPN zerstört wird. Diese Methode wurde schon von H. v. Euler verwendet. Wir gingen nach der von Holzer,

Goldschmidt, Lamprecht und Helmreich beschriebenen Methode vor (7) (8), die den Gärtest v. Eulers durch den optischen Test mit dem Photometer "Eppendorf" ersetzt.

3. Notwendige Bedingungen für die DPN/DPNH-Bestimmung

Die DPN/DPNH-Bestimmung entspricht der Messung eines Redoxpotentials. Alle Fermentreaktionen müssen abgestoppt sein, um die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorliegende DPN- und DPNH-Menge zu erfassen. Die Enteiweissung soll rasch vorgenommen werden, damit sich nicht das Gleichgewicht DPN/DPNH verändert. Das zu bestimmende Coferment darf bei der Aufarbeitung der Zellen nicht zerstört werden. Die Zellen müssen bei der Enteiweissung vollkommen aufgeschlossen werden. Bei der Behandlung mit Säure oder Alkali darf aus den unter den jeweiligen Bedingungen instabilen Cofermenten kein den optischen Test störendes Bruchstück entstehen.

4. Arbeitsvorschrift

a) DPN-Bestimmung

1 g Gewebe

4 ml 5 % Trichloressigsäure

1' homogenisieren in der Kälte (mit dem hochtourigen Homogenisator der Fa. Frz. Bühler, Tübingen)

10' stehen lassen bei Zimmertemperatur

10' zentrifugieren in der Kälte (2 - 5 Grad C) bei 15 000 U

2 ml Zentrifugat werden neutralisiert mit

2,5 ml 0,25n Na_3PO_4 ; gut durchmischen.

pH Wert muss zwischen 6,2 - 6,4 liegen.

Optischer Test: Photometer "Eppendorf", 366 m μ

Beckmann Küvette, d = 1 cm

3,0 ml neutralisiertes Zentrifugat +

0,6 ml Semicarbacid/Äthanol

Start mit 0,002 ml ADH-Suspension

b) DPNH-Bestimmung

1 g Gewebe

4 ml NaOH (100 Grad C)

1' homogenisieren (vgl. DPN-Bestimmung)

2 ml Homogenat werden neutralisiert mit

5, 6 ml KH_2PO_4 ; gut durchmischen.

pH Wert muss zwischen 6, 2 - 6, 4 liegen.

10' zentrifugieren (vgl. DPN-Bestimmung)

Optischer Test: Photometer "Eppendorf", 366 m μ

Beckmann Küvette, d = 1 cm

3, 8 ml neutralisiertes Zentrifugat +

0, 1 ml Acetaldehyd

Start mit 0, 002 ml ADH-Suspension

Lösungen für die DPN-Bestimmung

1. 5 % Trichloressigsäure p. A. (0, 3n)

2. 0, 25n Na_3PO_4 p. A. (31, 7 g $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ / Liter)

3. Semicarbacid-HCl/Äthanolmischung

a) 1, 12 g Semicarbacid-HCl p. A. in 100 ml Wasser (m/10)

b) 96 % reiner Alkohol

100 ml Lösung a) werden mit 100 ml Lösung b) vermischt; die Lösung ist haltbar.

4. ADH-Suspension (Alkoholdehydrase) in 60 % gesättigt. Ammoniumsulfat (beziehbar bei der Fa. C.F. Boehringer), in Eis aufbewahren.

Lösungen für die DPNH-Bestimmung

1. 1n NaOH p. A.

2. m- KH_2PO_4 p. A. (136 g/Liter)

3. m-Acetaldehyd: 5, 62 ml frisch destillierten Acetaldehyd mit aqua dest. auf 100 ml auffüllen; Lösung in Eis aufbewahren, pH von Zeit zu Zeit prüfen; liegt der pH Wert unter 5, dann verwerfen.

4. ADH-Suspension (vgl. DPN-Test)

Berechnung des DPN/DPNH Gehaltes in Geweben

Der DPN/DPNH Gehalt wird in der Arbeit wie üblich in $\mu\text{g/g}$ angegeben. Unsere Messungen wurden mit dem Photometer "Eppendorf" bei der Wellenlänge 366 m μ durchgeführt.

Nach O. Warburg ist

$$\Delta E_{366 \text{ m}\mu}^d = \frac{1 \text{ cm}}{366 \text{ m}\mu} = 520 \text{ bei } 100 \text{ DPN/ml}$$

Bedeutet VOL_{ges} das Gesamtvolumen in der Küvette und VOL_{DPN} das Volumen der zu testenden Lösung, so gilt:

$$\frac{\Delta E_{366 \text{ m}\mu}^d = 1 \text{ cm} \cdot 100 \cdot \text{VOL}_{\text{ges}}}{520 \cdot \text{VOL}_{\text{DPN}}} = \mu\text{DPN/ml}$$

1 g Leber-Gewebe entspricht etwa 0,8 ml Flüssigkeit. Da das Gewebe im Verhältnis 1 : 4 enteiweisst wurde, ergibt 1 g Gewebe 4,8 ml Trichloressigsäure-Zentrifugat. Wenn man die Verdünnung beim Neutralisieren berücksichtigt, so gelangen in den Küvettenansatz 0,278 g Gewebe bei der DPN-Bestimmung, 0,208 g Gewebe bei der DPNH-Bestimmung. Daraus ergibt sich folgender Zusammenhang zwischen Extinktion und DPN- bzw. DPNH-Gehalt der Gewebe:

$$\mu\text{DPN/g Gewebe} = \frac{\Delta E_{366 \text{ m}\mu}^d = 1 \text{ cm} \cdot 100 \cdot 3,6}{520 \cdot 0,278}$$

$$\mu\text{DPNH/g Gewebe} = \frac{\Delta E_{366 \text{ m}\mu}^d = 1 \text{ cm} \cdot 100 \cdot 3,9}{520 \cdot 0,208}$$

Oder zusammengefasst:

$$\mu\text{DPN/g Gewebe} = \Delta E_{366 \text{ m}\mu}^d = 1 \text{ cm} \cdot 2,49$$

$$\mu\text{DPNH/g Gewebe} = \Delta E_{366 \text{ m}\mu}^d = 1 \text{ cm} \cdot 3,61$$

IV) ERGEBNISSE

1. Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes
in Operationsgeweben

a) Magen-Karzinome

Pat. Nr. 3, männlich, 56 Jahre, Operation am 17.3.1958

Anamnese: Seit 3 Monaten Schmerzen im Oberbauch; seit 8 Wochen zunehmende Schluckbeschwerden, kein Gewichtsverlust.

Blutbefund: BKS 26/54, Hb 93 %, Ery 4,67, FI 1,0, Leuko 9500

Operationsbefund: Grosser Tumorwall (10 x 10 cm) mit mehreren Höckern, von hier in die Umgebung infiltriert. Kleine Lebermetastasen, Lymphweg zur Milz metastasiert.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung aller Wandschichten durch Nester eines drüsenbildenden Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. Lymphknoten stark tumorös verändert.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes metastasier. Adeno Ca.

Exitus am 10. postoperativen Tag.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 42 μ /g, DPNH 72 μ /g, DPN + DPNH 114 μ /g, DPN/DPNH 0,6

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 65 μ /g, DPNH 72 μ /g, DPN + DPNH 137 μ /g, DPN/DPNH 0,9

Pat. Nr. 4, weiblich, 74 Jahre, Operation am 18.3.1958

Anamnese: Erstmals 1936 Magenbeschwerden, die sich immer wieder einstellten. Seit kurzer Zeit Magenschmerzen und Übelkeit nach jeder festen Mahlzeit; starker Gewichtsverlust.

Blutbefund: BKS 38/69, Hb 70 %, Ery 4,13, FI 0,83, Leuko 8000

Operationsbefund: Magen Ca mit Stenosierung ("Sanduhrmagen"), Schleimhaut um das Ca grob verdickt.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung aller Wandschichten durch ein hochgradig schleimbildendes Ca. Kernpolymorphie, Mitosen; im umgebenden Gewebe knotige Metastasen.

Diagnose: Infiltr. wachsendes metastasier. Gallert Ca.

Exitus am 8. postoperativen Tag an akutem Kreislaufversagen.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 77 μ /g, DPNH 58 μ /g, DPN + DPNH 135 μ /g, DPN/DPNH 1,3

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN x (Versuch fehlgeschlagen), DPNH 94 μ /g

Pat. Nr. 5, männlich, 64 Jahre, Operation am 21.3.1958

Anamnese: Vater mit 63 Jahren an einem Magen Ca gestorben. - Seit 3 Monaten Appetitlosigkeit, Magenschmerzen nach dem Essen. In dieser Zeit 12 kg Gewichtsverlust.

Blutbefund: BKS 56/86, Hb 81 %, Ery 4,23, FI 0,95, Leuko 6400

Operationsbefund: Ausgedehntes Ca vom Pylorus bis Cardia; Leber übersät mit Metastasen; zunehmende Stenose des Magens.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung aller Wandschichten durch ein drüsenbildendes Ca. Kernpolymorphie, Mitosen. Grössere Metastasen in den angrenzenden Lymphbezirken.

Diagnose: Infiltr. wachsendes metastasier. Adeno Ca (sehr ausgedehnt!).

Exitus am 2. postoperativen Tag.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 45 μ /g, DPNH 72 μ /g, DPN + DPNH 117 μ /g, DPN/DPNH 0,6

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 167 μ /g, DPNH 105 μ /g, DPN + DPNH 272 μ /g, DPN/DPNH 1,6

Pat. Nr. 7, männlich, 57 Jahre, Operation am 25.3.1958

Anamnese: Vater mit 70 Jahren an Blasen Ca, Mutter mit 70 Jahren an Trachea Ca gestorben. - Vor 7 Wochen erstmals leichte Schmerzen nach dem Essen und nüchtern; geringer Gewichtsverlust.

Blutbefund: BKS 11/30, Hb 78 %, Ery 3,8, FI 1,02, Leuko 7000

Operationsbefund: Polypöser wallartiger Tumor (7 x 6 cm), im Zentrum wuchernd und teils nekrotisch; Magenschleimhaut grob verdickt.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung aller Wandschichten durch ein drüsenbildendes Ca. Kernpolymorphie, Mitosen. In den Lymphknoten randständige Tumornester; zentral-nekrotischer Zerfall.

Diagnose: Infiltr. wachsendes metastasierendes Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 105 μ /g, DPNH 76 μ /g, DPN + DPNH 181 μ /g, DPN/DPNH 1,4

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 174 μ /g, DPNH 126 μ /g, DPN + DPNH 300 μ /g, DPN/DPNH 1,4

Pat. Nr. 8, männlich, 54 Jahre, Operation am 25.3.1958

Anamnese: Vater mit 54 Jahren wahrscheinlich am Magen Ca gestorben. - Seit 5 Wochen Druckschmerz in der Magengrube, unabhängig von Nahrungsaufnahme und Tageszeit, Völlegefühl; seit 6 Monaten unklare "Herzbeschwerden", die der Hausarzt mit der Magenerkrankung in Zusammenhang brachte.

Blutbefund: BKS 66/104, Hb 78 %, Ery 4,18, FI 0,94, Leuko 17 150

Operationsbefund: Faustgrosser Tumor am Magen von Angulus bis Cardia. An der Vorderwand hat der Tumor die Serosa gerade erreicht, aber noch nicht

durchbrochen und ist infiltrierend in Richtung Omentum maius vorgewachsen. An der Hinterwand Infiltrationen der Serosa des Magens und Verklebungen mit dem Pankreas. Einige kirschgrosse Metastasen im Omentum maius. Leber und Bauchfell frei von Metastasen.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung der Magenwand durch solide Nester plattenepithelähnlicher z.T. zentral verhornter Tumorzellen. Hochgradige Kernpolymorphie, reichlich atypische Mitosen. Im Netzgewebe und in der Drüse des Omentum minus keine Metastasen nachweisbar.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes Plattenepithel Ca (möglicherweise von der Cardia oder Oesophagus ausgehend!).

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 75 μ /g, DPNH 94 μ /g, DPN + DPNH 169 μ /g, DPN/DPNH 0,8

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 120 μ /g, DPNH 101 μ /g, DPN + DPNH 221 μ /g, DPN/DPNH 1,2

Pat. Nr. 12, männlich, 64 Jahre, Operation am 1.4.1958

Anamnese: Vater mit 64 Jahren an Darm Ca, Mutter an Ca gestorben. -

Seit 6 Monaten Schmerzen, Appetitlosigkeit, in der Folgezeit an Dauer und Stärke zunehmend. Vor 6 Wochen zeigte die Magenbreipassage ein Ca.

Blutbefund: BKS 52/82, Hb 75 %, Ery 4,32, FI 0,86, Leuko 22000

Operationsbefund: Tumor von Cardia bis Antrum breitbasig an der Magenwand, gut verschieblich, zentrale Nekroseherde, 12 x 11 cm und 4,5 cm hoch; an einigen Stellen Erosionen und Hämorrhagien, umgebende Schleimhaut grob gastritisch verändert.

Histologischer Befund: In der Magenschleimhaut zellreiches vorwiegend exophytisches und polypöses, aber auch in die Submukosa und Muskularis wachsendes hochzylindrisches und papilläres Adeno Ca. Zahlreiche Mitosen, hochgradig entzündliche Stromareaktion mit Leukozyten. Wenig metastatische Erscheinungen in den Lymphbahnen und -drüsen.

Diagnose: Polypöses Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 110 μ /g, DPNH 72 μ /g, DPN + DPNH 182 μ /g, DPN/DPNH 1,5

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 144 μ /g, DPNH 90 μ /g, DPN + DPNH 234 μ /g, DPN/DPNH 1,6

Pat. Nr. 18, weiblich, 62 Jahre, Operation am 16.4.1958

Anamnese: Vater und Bruder an Ca gestorben. - Seit 6 Monaten nüchtern

Magenkrämpfe, Brechreiz, Ikterus, Gewichtsverlust von 15 kg.

Blutbefund: BKS 40/83, Ery 2,92, Hb 59 %, FI 1,01, Leuko 7300

Operationsbefund: Tumor im Anfangsteil des Magens; zahlreiche Lymphknotenmetastasen an der grossen und kleinen Kurvatur und vor allem im Coeliaca-

gebiet. Serosa bereits durchbrochen, Anfangsteil des Duodenum vom Tumor erfaßt. Leber bis auf einen kleinen Knoten frei von Metastasen.

Histologischer Befund: Sehr dichte Infiltrierung aller Wandschichten des Magens durch grosse Nester eines hochzylindrischen Adeno Ca. Teils erhebliche extrazelluläre Schleimbildung. Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. Hochgradig entzündliche lympholeukozytäre Stromareaktion. In den epigastrischen Lymphdrüsen zahlreiche metastatische Ca Zellnester.

Diagnose: Schleimbildendes Adeno Ca (Gallert Ca).

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 75 μ /g, DPNH 87 μ /g, DPN + DPNH 162 μ /g, DPN/DPNH 0,9

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 105 μ /g, DPNH 90 μ /g, DPN + DPNH 195 μ /g, DPN/DPNH 1,2

Pat. Nr. 29, weiblich, 72 Jahre, Operation am 30.4.1958

Anamnese: Eine Schwester an "Magentbc", ein Bruder an Diabetes gestorben. - 1922 Cholezystektomie. Seit 1 Jahr Schmerzen im Magenbereich etwa eine Stunde nach dem Essen, Galleerbrechen, Aufstossen, Meteorismus, Teerstühle, nur geringer Gewichtsverlust.

Blutbefund: BKS 20/39, Hb 62 %, Ery 3,19, FI 0,95, Leuko 5000

Serumelektrophorese: Gesamt-Eiweiss 5,81 %, Albumine 46,5 %, α_1 -Globuline 5,1 %, α_2 -Globuline 10,3 %, β -Globuline 15,9 %, γ -Globuline 22,2 %.

Operationsbefund: Präpylorischer Tumor, der die Serosa nur an der Hinterwand durchbrochen hat und zapfenartig in das Lumen des Duodenums vorzuspringen scheint. An der Duodenalhinterwand zwei polypenartig. Schleimhautknoten.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung der Magenwand durch ein typisch gebautes drüsenbildendes Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. In der Umgebung eine dichte lympholeukozytäre Infiltration. Schleimhautpolypen nicht nachweisbar. Hochgradige Hyperplasie der Lymphfollikel im Duodenum.

Diagnose: Infiltrierend wachsendes Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 72 μ /g, DPNH 108 μ /g, DPN + DPNH 180 μ /g, DPN/DPNH 0,7

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 95 μ /g, DPNH 87 μ /g, DPN + DPNH 182 μ /g, DPN/DPNH 1,1

Pat. Nr. 31, männlich, 57 Jahre, Operation am 6.5.1958

Anamnese: Vater mit 68 Jahren an einem Magen Ca gestorben, eine Schwester magenkrank. - 1943 und 1944 Ulcus ventriculi et duodeni; bis jetzt ohne weitere Beschwerden. Seit 5 Wochen Schmerzen im Oberbauch nach dem Essen, keine Übelkeit oder Erbrechen; Gewichtsverlust 5 kg.

Blutbefund: BKS 20/39, Hb 80 %, Ery 4,03, FI 0,97, Leuko 5850

Operationsbefund: Tumor an der kleinen Kurvatur, der die ganze Kurvenseite einnimmt und die Serosa in gut 5-markstückgrösse ergriffen hat; Leber frei von Metastasen.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung der Magenwand durch ein drüsenbildendes Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. In der Tumorumgebung eine dichte Bindegewebsvermehrung sowie eine dichte lymphoekozytäre Infiltration. Auch in dem angrenzenden Lymphknoten eine dichte Durchsetzung mit Tumornestern.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes metastasier. Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 39 μ /g, DPNH 112 μ /g, DPN + DPNH 151 μ /g, DPN/DPNH 0,3

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 73 μ /g, DPNH 94 μ /g, DPN + DPNH 167 μ /g, DPN/DPNH 0,8

Pat. Nr. 32, männlich, 51 Jahre, Operation am 16.5.1958

Anamnese: Seit 1952 Magenbeschwerden. 1955 subtotale Magenresektion wegen eines ulcerierten scirrösen Magen Ca. In der Folgezeit rasche Erholung, Gewichtszunahme bis Übergewicht. Seit 6 Monaten Koliken im rechten Unterbauch, Brechreiz, foetor ex ore, Speichelfluss, Appetitlosigkeit, saures Aufstossen, Brennen in der Magengegend, Gewichtsverlust 17 kg.

Blutbefund: BKS 4/15, die übrigen Befunde unauffällig.

Operationsbefund: Erweiterung des oberen Magenrestes. An der schwer zugänglichen Anastomosenstelle eine knotenartige verhältnismässig weiche Veränderung, die den zuführenden Dünndarmschenkel abklemmt und den abführenden stenotisch verengt hat.

1. histologischer Befund: Dichte Infiltrierung der ganzen Magenwand durch solide Nester und Stränge runder bis polygonaler Tumorzellen. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen.

Diagnose: Infiltrierend wachsendes Ca solidum.

2. histologischer Befund: Chronische hyperplastische Gastritis mit blutenden Leistspitzenrosionen, fibrinös leukozytärer Exsudation und dichter Infiltrierung des aufgelockerten Stromas durch Rund- und Plasmazellen. Die Lymphdrüsen im anhängenden Gewebe zeigen einen lebhaften resorptiven Endothelkararrh ausserdem in den erweiterten Randsinus zahlreiche atypische schleimbildende Epithelzellen mit erheblicher Kernpolymorphie und vielen Mitosen.

Diagnose: Hyperplastische Gastritis mit Erosionen, kleine Ca Metastase im perigastrischen Fettgewebe.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 90 μ /g, DPNH 101 μ /g, DPN + DPNH 191 μ /g, DPN/DPNH 0,9

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 100 μ /g, DPNH 94 μ /g, DPN + DPNH 194 μ /g, DPN/DPNH 1,1

Pat. Nr. 34, männlich, 57 Jahre, Operation am 20.5.1958

Anamnese: Vater mit 67 Jahren an Magen Ca gestorben, eine Schwester magenkrank. - 1949 Gastritis, dann von Zeit zu Zeit Magenschmerzen. 1957 Ulcus ventriculi et duodeni. In der Folgezeit Magenschmerzen nach dem Essen, die bis 1 1/2 Stunden andauerten. Kein Gewichtsverlust.

Blutbefund: BKS 19/39, Hb 91 %, Ery 4,39, FI 1,03, Leuko 7300

Operationsbefund: Schüsselförmiger Tumor in Magenmitte bis etwa 2 Querfinger unterhalb der Cardia. Pylorus frei. Leber normal, frei von Metastasen, kein Ascites.

Histologischer Befund: Wandinfiltration des Magens durch ein typisch gebautes drüsenbildendes Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. Daneben eine dichte lympholeukozytäre Infiltration. Die Drüsen aus dem grossen Netz zeigen eine weitgehende Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch ein typisch gebautes drüsenbildendes Ca.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes metastasier. Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 67 μ /g, DPNH 108 μ /g, DPN + DPNH 175 μ /g, DPN/DPNH 0,6

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 92 μ /g, DPNH 159 μ /g, DPN + DPNH 251 μ /g, DPN/DPNH 0,6

Pat. Nr. 35, weiblich, 63 Jahre, Operation am 22.5.1958

Anamnese: Seit 1 Jahr Unverträglichkeit von Fett, Völlegefühl, ständige Müdigkeit, Gewichtsverlust 14 kg.

Blutbefund: BKS 17/38, Hb 69 %, Ery 3,66, FI 0,94, Leuko 5350

Operationsbefund: Gut faustgrosser Tumor in Magenmitte an der grossen, aber auch an der kleinen Kurvatur. Serosa an einer Stelle bereits durchbrochen. Leber von normaler Farbe und Konsistenz, kein Anhalt für Metastasen.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung aller Wandschichten des Magens durch ein typisch gebautes drüsenbildendes Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. Im benachbarten Lymphknoten Sinuskatarrh; im Netz kleinere und grössere Fettgewebsnekrosen mit herdförmigen Tumorzellinfiltrationen.

Diagnose: Infiltrierend wachsendes metastasierendes Adeno Ca mit Fettgewebsnekrose des Netzes.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 105 μ /g, DPNH 94 μ /g, DPN + DPNH 199 μ /g, DPN/DPNH 1,1

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 92 μ /g, DPNH 87 μ /g, DPN + DPNH 179 μ /g, DPN/DPNH 1,1

Pat. Nr. 36, weiblich, 65 Jahre, Operation am 3.6.1960

Anamnese: Vor etwa 40 Jahren erstmals Bauchbeschwerden. Vor 10 Jahren Ikterus und darauf Cholezystektomie. Nachoperation vor ein paar Monaten. Seitdem öfters Magenbeschwerden, zeitweilig auch Erbrechen.

Blutbefund: BKS 62/89, Hb 63 %, Ery 3,13, FI 1,01, Leuko 7100

Operationsbefund: Dichter knapp faustgrosser Antrumtumor, der die Serosa noch nicht durchbrochen hat. Das Ca ist selber nicht eingedrungen in die Umgebung und ist frei mit dem Magen beweglich. Im kleinen Netz bis zur Cardia eine Drüsenkette.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung aller Wandschichten des Magens durch ein typisch gebautes schleimbildendes Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. In den Lymphknoten an Stelle des lymphatischen Gewebes dasselbe Tumorgewebe. Im Fettgewebe des Netzes keine Metastasen.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes metastasier. Gallert Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 42 μ /g, DPNH 90 μ /g, DPN + DPNH 132 μ /g, DPN/DPNH 0,5

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 47 μ /g, DPNH 108 μ /g, DPN + DPNH 155 μ /g, DPN/DPNH 0,4

Pat. Nr. 37, weiblich, 76 Jahre, Operation am 9.6.1958

Anamnese: Seit 5 Wochen Nüchternschmerz, Druckgefühl im Oberbauch, Schmerzen nach dem Essen, saures Aufstossen, Widerwillen gegen Fleisch, kein Erbrechen oder Sodbrennen, seit vielen Jahren Obstipation; im letzten Halbjahr starker Gewichtsverlust.

Blutbefund: BKS 36/70, Hb 48 %, Ery 2,53, FI 0,94, Leuko 8900

Operationsbefund: Der Magentumor nimmt das ganze Antrum ein und reicht bis zum Pylorus. Durch entzündliche oder tumoröse Infiltrationen hat er auf das Mesocolon transversum übergegriffen. Leber von normaler Farbe und Konsistenz, keine Metastasen. Am Pankreas wahrscheinlich einige Metastasen.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung aller Magenwandschichten in etwa 5markstückgrösse durch ein typisch gebautes drüsenbildendes Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. In den angrenzenden Lymphknoten kein Tumorgewebe nachweisbar.

Diagnose: Infiltr. wachsendes Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 55 μ /g, DPNH 97 μ /g, DPN + DPNH 152 μ /g, DPN/DPNH 0,6

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 65 μ /g, DPNH 112 μ /g, DPN + DPNH 177 μ /g, DPN/DPNH 0,6

Pat. Nr. 38, männlich, 66 Jahre, Operation am 25.6.1958

Anamnese: Seit kurzer Zeit Durchfall, Appetitlosigkeit, Teerstühle, Widerwillen gegen Fleisch.

Blutbefund: BKS 9/24, Hb 46 %, Ery 2,26, FI 1,01, Leuko 6100

Operationsbefund: Präpylorischer Tumor; auch an der Minorseite der Cardia ein tumorähnliches Infiltrat, das offenbar die Magenwand durchsetzt. Leber frei von Metastasen.

Histologischer Befund: In beiden Teilen der Magenschleimhaut (d.h. im Antrum und Cardia) eine dichte Infiltrierung der Magenwand durch ein typisch gebautes drüsenbildendes Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. In der Umgebung eine dichte lympholeukozytäre Infiltration. In den angrenzenden Lymphknoten grössere Tumormetastasen.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes metastasier. Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 75 μ /g, DPNH 76 μ /g, DPN + DPNH 151 μ /g, DPN/DPNH 1,0

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN' 62 μ /g, DPNH 51 μ /g, DPN + DPNH 113 μ /g, DPN/DPNH 1,2

N.B.: Die bisher besprochenen Magenkarzinome waren im Antrum-Pylorus-Gebiet vorwiegend lokalisiert, das Vergleichsgewebe wurde den entsprechenden Magen gebieten entnommen. Die folgenden Magenkarzinome sind zum grossen Teil Cardiakarzinome. Auch die Vergleichsgewebe stammen aus dem Magenfundus.

Pat. Nr. 10, männlich, 53 Jahre, Operation am 27.3.1958

Anamnese: Seit 4 Monaten ziehende stechende Schmerzen im Oberbauch, besonders nach dem Essen; feste Speisen werden der Schmerzen wegen abgelehnt. Gewichtsverlust 22 kg.

Blutbefund: BKS 9/24, Hb 84 %, Ery 4,76, FI 0,88, Leuko 7100

Operationsbefund: Derber Tumor im oberen Magen mit Cardiabefall, durchgebrochen in das umgebende Gewebe. Schleimhautdefekte und Hämorrhagien unter der hochgradig sklerosierten Cardia. Resektion im Gesunden unwahrscheinlich.

Histologischer Befund: Dichte Infiltration aller Wandschichten durch ein drüsenbildendes Ca. Kernpolymorphie, Mitosen. In der übrigen Magenschleimhaut stark entzündliche Infiltrationen. Milz: Aktivierung des lymphoretikulären Gewebes, aber keine Metastasen, Hämosiderinablagerungen.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes Adeno Ca mit Lymphdrüsenmetastasen.

Exitus am 6. postoperativen Tag.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 55 μ /g, DPNH 141 μ /g, DPN + DPNH 196 μ /g, DPN/DPNH 0,4

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 112 μ /g, DPNH 123 μ /g, DPN + DPNH 235 μ /g, DPN/DPNH 0,9

Pat. Nr. 11, männlich, 60 Jahre, Operation am 27.3.1958

Anamnese: Vater mit 76 Jahren an Magen Ca gestorben. - Seit 6 Monaten Völlegefühl, Übersäuerung, Nüchternschmerz, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust 10 kg.

Blutbefund: BKS 4/11, Hb 81 %, Ery 3,9, FI 1,03, Leuko 10900

Operationsbefund: Der Tumor erfasst fast den ganzen Magen, bes. an der kleinen Kurvatur und reicht herauf bis ins Diaphragma. Obere Begrenzung unsicher. Keine tastbaren vergrößerten Lymphknoten. Leber frei von Metastasen.

Histologischer Befund: Chronische Gastritis mit Leistenapitzenerosionen, mässiger lymphozytärer und plasmazellulärer Stromainfiltration mit erheblicher Oedemsklerose der Submukosa und hypertrophischer glatter Muskulatur. Im Bereich der Cardia vorwiegend unterhalb der mehrschichtigen oesophagealen Plattenepithelschleimhaut eine sehr dichte Infiltrierung aller Wandschichten durch kleinste Nester und sehr oft vollkommen isolierte Zellen eines ausgesprochen scirrhös gebauten hochgradig entdifferenzierten Ca mit erheblicher Kernpolymorphie, aber nur spärlichen Mitosen; im anhängenden Fettgewebe dicht unterhalb des Tumors eine derbe Lymphdrüse mit dichter metastatischer Infiltrierung durch kleine scirrhös gebaute Ca Zellnester.

Diagnose: Scirrhöses Cardia Ca mit regionären Lymphdrüsenmetastasen, chronische Gastritis.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 100 μ /g, DPNH 101 μ /g, DPN + DPNH 201 μ /g, DPN/DPNH 1,0

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 122 μ /g, DPNH 87 μ /g, DPN + DPNH 209 μ /g, DPN/DPNH 1,4

Pat. Nr. 13, männlich, 49 Jahre, Operation am 9.4.1958

Anamnese: Seit 6 Monaten erstmals starke Schluckbeschwerden, öfters heftige Magenschmerzen.

Blutbefund: BKS 11/30, Hb 90 %, Ery 4,31, FI 1,04, Leuko 12200

Operationsbefund: Hühnereigrosser Tumor an der Cardia, noch gut abgegrenzt; kleiner Tumor an der grossen Kurvatur.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung aller Wandschichten durch ein drüsenbildendes Ca. Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. Im Oesophagus und in den Lymphknoten keine Metastasen nachweisbar.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes Adeno Ca

Exitus am Operationstag lt. Sektionsbericht an Lungenembolie.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 119 μ /g, DPNH 65 μ /g, DPN + DPNH 184 μ /g, DPN/DPNH 1,8

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 159 μ /g, DPNH 126 μ /g, DPN + DPNH 285 μ /g, DPN/DPNH 1,3

Pat. Nr. 14, männlich, 63 Jahre, Operation am 10.4.1958

Anamnese: Vater mit 70 Jahren an Rectum Ca gestorben, ein Bruder 70 Jahre Verdacht auf Kehlkopf Ca. - Seit 4 Monaten Schmerzen im rechten Oberbauch, die immer stärker wurden; erheblicher Gewichtsverlust. Vor 4 Wochen ergab die Röntgenuntersuchung ein "Ulcus" an der Cardia.

Blutbefund: BKS 25/37, Hb 77 %, Ery 4,0, FI 0,96, Leuko 12200

Operationsbefund: Kinderfaustgrosser Tumor unter der Cardia.

Histologischer Befund: Infiltrierung aller Wandschichten durch ein papilläres drüsenbildendes Ca. Kernpolymorphie. In der Umgebung eine lympholeukozytäre Infiltration. Reichlich Tumorgewebe in den regionären Lymphdrüsen.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes metastasierendes Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 139 μ /g, DPNH 90 μ /g, DPN + DPNH 229 μ /g, DPN/DPNH 1,5

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 139 μ /g, DPNH 108 μ /g, DPN + DPNH 247 μ /g, DPN/DPNH 1,3

Pat. Nr. 28, männlich, 49 Jahre, Operation am 30.4.1958

Anamnese: Vater mit 76 Jahren an einem inoperablen Magen Ca, Mutter mit 52 Jahren an einem inoperablen Magen Ca gestorben. (Sieben (!!!) Geschwister der Mutter starben im Alter von 50 - 70 Jahren - eine Schwester der Mutter bereits mit 32 Jahren - an Magen Ca, drei davon waren operiert worden! - Seit 3 Monaten heftige Schluckbeschwerden, retrosternale Schmerzen, die bis in die rechte Schulter ausstrahlten.

Blutbefund: BKS 3/10, Hb 90 %, Ery 4,22, FI 1,06, Leuko 10600

Operationsbefund: Wallartiger Tumor mit zentraler Wucherung, derbe Ränder, teils zerfallend, 5 x 5 cm gross, Schleimhaut grob gefältelt.

Histologischer Befund: Dichte Infiltration der Magenwand durch ein drüsenbildendes Ca. Kernpolymorphie, Mitosen. Im Lymphknoten oder Oesophagus keine Metastasen.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 80 μ /g, DPNH 83 μ /g, DPN + DPNH 163 μ /g, DPN/DPNH 1,0

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 57 μ /g, DPNH 130 μ /g, DPN + DPNH 187 μ /g, DPN/DPNH 0,4

Pat. Nr. 30, männlich, 65 Jahre, Operation am 2.5.1958

Anamnese: Ein Bruder vor 10 Jahren am Magen operiert (Ca?). - Vor 7 Monaten erstmals leichte Beschwerden wie Aufstossen. Vor 4 Monaten wurde ein

"Polyp" am Mageneingang entfernt, desgleichen vor 15 und 12 Wochen. Seit einigen Wochen sei das Magenbrennen viel heftiger geworden; das Ca wurde endoskopisch nachgewiesen.

Blutbefund: BKS 34/64, Hb 75 %, Ery 4, 6, FI 0, 8, Leuko 9400

Operationsbefund: Länglicher Tumorbezirk mit zentraler Zerfallshöhle, nahe an der Cardia gelegen.

Histologischer Befund: Dichte Infiltration der Magenwand durch ein drüsenbildendes Ca. Kernpolymorphie, Mitosen von atypischen Strukturen. Im Oesophagus an einer ulcerierten Stelle Granulationsgewebe und lympholeukozytäre Infiltrate. Lymphdrüsen frei von Metastasen.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes Adeno Ca, ulceröse Oesophagitis.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 70 μ /g, DPNH 79 μ /g, DPN + DPNH 149 μ /g, DPN/DPNH 0,9

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 70 μ /g, DPNH 116 μ /g, DPN + DPNH 186 μ /g, DPN/DPNH 0,6

b) Colon-Karzinome

Pät. Nr. 22, männlich, 57 Jahre, Operation am 21.4.1958

Anamnese: Vor zwei Jahren wurde bei der Appendektomie eine kleine Dickdarmgeschwulst gesehen, die dann innerhalb von 6 Monaten erheblich an Grösse zunahm. Es bestanden dabei nur leichte Schmerzen, aber häufig schwere Durchfälle mit z.T. blutigen Kotmassen. Gewichtsverlust 15 kg.

Blutbefund: Hb 66 %, Ery 3,38, FI 0,97, Leuko 20900

Operationsbefund: Grosses Tumorkonglomerat zwischen Dünndarm und Colon ascendens bzw. rechter Flexur. Teils harte, teils weiche Lymphknoten im Omentum maius und in der Radix des Ileums. Leber frei von Metastasen.

Histologischer Befund: Colon völlig durchsetzt von einem teils soliden, teils adenopapillären Ca. Stellenweise ausgedehnte Nekrosen. Lymphdrüsen mit ausgesprochener Hyperplasie des lymphatischen Gewebes mit grossen Keimzentren. Sinus mit ausgestossenen Retikulumzellen und Lymphozyten ausgefüllt. Keine Metastasen.

Diagnose: Teils solides, teils adenopapilläres Colon Ca. Unspezifische Lymphadenitis, keine Tbc, keine Metastasen.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 70 μ /g, DPNH 90 μ /g, DPN + DPNH 160 μ /g, DPN/DPNH 0,8

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 95 μ /g, DPNH 108 μ /g, DPN + DPNH 203 μ /g, DPN/DPNH 0,9

Pat. Nr. 23, weiblich, 45 Jahre, Operation am 22.4.1958

Anamnese: Grossvater an Magen Ca gestorben. - Seit 5 Jahren zeitweilig Durchfälle bei ständigem Stuhldrang, sehr häufige Defäkationen (bis zu 15 mal/Tag), öfters Blut im Stuhl, Gewichtsverlust 4 kg.

Blutbefund: Hb 51 %, Ery 2,98, FI 0,85, Leuko 8650

Operationsbefund: Rectumtumor; das kleine Becken ist von grösseren Lymphknoten durchsetzt, die Beckenfascie erscheint infiltriert. Leber frei von Metastasen.

Histologischer Befund: Rectumgewebe mit einem alle Wandschichten durchsetzenden adenopapillären Ca. In einer Lymphdrüse eine Metastase eines teils adenomatös, teils adenomatöszystischen und papillären Ca mit ausgedehnten Nekrosen.

Diagnose: Adenopapilläres Ca mit ebensolcher lymphogener Metastase.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 87 γ /g, DPNH 105 γ /g, DPN + DPNH 192 γ /g, DPN/DPNH 0,8

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 92 γ /g, DPNH 90 γ /g, DPN + DPNH 182 γ /g, DPN/DPNH 1,0

Pat. Nr. 33, weiblich, 67 Jahre, Operation am 16.5.1958

Anamnese: Seit 4 Monaten kolikartige Schmerzen im Oberbauch, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Obstipation seit 7 Jahren, Völlegefühl, Meteorismus, Appetitlosigkeit, Nykturie, Gewichtsverlust 7,5 kg.

Blutbefund: BKS 42/82, Hb 42 %, Ery 3,4, FI 0,61, Leuko 8600

Operationsbefund: Gut männerfaustgrosser Tumor in der linken Hälfte des Colon transversum, Serosa noch nicht durchbrochen. Eine Sigmaschlinge in pfenniggrosser Ausdehnung mit dem Tumor verwachsen. Als einzig sichere Metastase ein etwa haseinussgrosser Knoten im Ligamentum gastrocolicum. Leber von normaler Grösse, Farbe und Konsistenz, frei von Metastasen.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung der Dickdarmwand durch ein typisch gebautes drüsenbildendes Ca. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. Auch Präparat II (Sigma) von Ca Zellen erfüllt. Im Lymphknoten Hyperplasie, aber keine Metastasen.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes metastasierendes Adeno Ca.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 70 γ /g, DPNH 112 γ /g, DPN + DPNH 182 γ /g, DPN/DPNH 0,6

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN x (bei drei Untersuchungen erfolgte keine Extinktion am Photometer, weil das Zentrifugat fettig-hämorrhagisch war), DPNH 119 γ /g.

c) Bronchial-Karzinome

Pat. Nr. 1, männlich, 59 Jahre, Operation am 10.3.1958

Anamnese: Vater mit 59 Jahren an einer Magenerkrankung (Ca?), eine Tochter mit 24 Jahren an einem "Darmgewächs" gestorben. - 1952 Magenresektion wegen Ulcus ventriculi. Seit 2 Jahren Atemnot und Kurzatmigkeit, seit vielen Jahren morgens Husten, manchmal auch Auswurf, keine Schmerzen, kein Gewichtsverlust, Raucher (12 - 15 Zigaretten/die).

Blutbefund: BKS 13/32, Hb 83 %, Ery 4, 2, FI 0, 98, Leuko 6400

Operationsbefund: Kinderfaustgrosser derber z. T. nekrotischer Tumor im linken Lungenunterlappen, Pleura durchbrochen und infiltriert. Längliche Tumorausläufer bis in den Oberlappenhilus, erhebliches chronisches substantielles Emphysem im gesunden Gewebe.

1. histologischer Befund: Anthrakotisch induriertes Lungengewebe mit unspezifischer Entzündung, z. T. durchsetzt von grossen ineinander zusammenhängenden stark atypischen epithelialen Formationen. Vielfach zentral Nekrosen. Hochgradige Kernpolymorphie, massenhaft Mitosen. Dazwischen grosszellige Entzündung, auch mit einzelnen Riesenzellen, keine Tbc.

2. histologischer Befund: Lungengewebe z. gr. T. aus denselben atypischen Formationen, aber z. gr. T. nekrotisch. Daneben geblähtes Lungengewebe mit interstitiellen Narben, Anthrakose, unspezifischer Entzündung und vereinzelt Ca Zellnestern in den Alveolen.

3. histologischer Befund: Hyperplastischer Lymphknoten z. T. anthrakotisch-narbig induriert mit dem Bild des sog. Sinuskatarrhs. Keine Ca Metastasen.

Diagnose: Solides plattenepithelähnliches Ca der Lunge mit ausgedehnten Nekrosen bei anthrakotisch-narbiger Induration und chronischer Entzündung. Für Tbc kein Anhalt. Keine Lymphknotenmetastasen.

Exitus am 13. postoperativen Tag lt. Sektionsbericht an Bronchopneumonien.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 87 μ /g, DPNH 51 μ /g, DPN + DPNH 138 μ /g, DPN/DPNH 1, 7

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 47 μ /g, DPNH 25 μ /g, DPN + DPNH 72 μ /g, DPN/DPNH 1, 9

Pat. Nr. 2, weiblich, 59 Jahre, Operation am 13.3.1958

Anamnese: Mit 7 Jahren Pneumonie, Pleur- und Peritonitis. - In der Folgezeit oft Pneumonien und eitrige Anginen. Seit kurzer Zeit anhaltende Atemnot, Beklemmungsgefühl, Oedeme, Gewichtsverlust 7 kg. Raucher (20 - 30 Zigaretten/die!).

Blutbefund: BKS 40/70, Hb 74 %, Ery 3, 88, FI 0, 95, Leuko 7200

Operationsbefund: Hühnereigrosses bronchogenes Ca im rechten Mittellappen der Lunge, das vom Segmentbronchus ausgeht und auf den rechten Unterlappen übergreift. Dieser enthält zwei kirschgrosse Metastasen.

Histologischer Befund:

1. Mittellappen: Atelektatisches Lungengewebe, z. gr. T. von stark atypischen geschichteten Plattenepithelwucherungen durchsetzt. Hochgradige Kernpolymorphie, viele pathologische Mitosen. Andeutungen von Verhornungen. Krebskörper vielfach nekrotisch mit Leukozyten in den Zerfallshöhlen.
2. Unterlappen: Narbig induriertes Lungengewebe mit erweiterten Bronchien, diffuser chronischer Entzündung, vielfach durchsetzt von kleineren atypischen Epithelwucherungen, die innerhalb der Alveolen und in den Lymphbahnen liegen.

Diagnose: Verhornendes Plattenepithel Ca des Lungenmittellappens mit lymphogener und intrakanalikulärer Metastasenbildung vom gleichen Bau im Lungenunterlappen.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 110 μ /g, DPNH 58 μ /g, DPN + DPNH 168 μ /g, DPN/DPNH 1,9

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 45 μ /g, DPNH 18 μ /g, DPN + DPNH 63 μ /g, DPN/DPNH 2,5

Pat. Nr. 17, männlich, 57 Jahre, Operation am 15.4.1958

Anamnese: Geringer Husten und Auswurf, vor zwei Monaten zweimal Hämoptoe. Raucher (10 - 15 Zigaretten/die).

Blutbefund: BKS 40/75, Hb 90 %, Ery 4,59, FI 0,98, Leuko 6900

Operationsbefund: Mittellappen stark geschrumpft und infiltriert, strangförmig verwachsen mit der Pleura mediastinalis und dem epicardialen Fett. Erhebliche narbige Veränderungen mit zahlreichen anthrakotischen derb indurierten Lymphknoten am Mittellappenhilus. Mittellappenbronchus stenosiert.

Histologischer Befund: In der Bronchusschleimhaut und im peribronchialen Gewebe lockere bis dichte Infiltrierung durch Lympho-, Leukozyten und Plasmazellen. Im peribronchialen Gewebe streifenförmige Schwielenbezirke mit lockerer Rundzellansammlung und spärlichem anthrakotischen Pigment. Alveolensepten stellenweise etwas verdickt mit mässiger Bindegewebsvermehrung. Vereinzelt auch plasmazelluläre Ansammlungen in den Alveolensepten. In den Lumina der Alveolen reichlich abgeschilbertes Epithelgewebe und wenig eiweisshaltiges Exsudat.

Diagnose: Chronische Bronchitis, Peribronchitis, peribronchiale vorwiegend interstitielle Pneumonie, für Ca kein Anhalt.

Exitus am 7. postoperativen Tag lt. Sektionsbericht an Herz- und Kreislaufversagen bei diffuser Peritonitis.

Pyridincoferment-Gehalt entzündliches Gewebe:

DPN 102 μ /g, DPNH 47 μ /g, DPN + DPNH 149 μ /g, DPN/DPNH 2,2

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 100 γ /g, DPNH 54 γ /g, DPN + DPNH 154 γ /g, DPN/DPNH 1,9

Pat. Nr. 27, männlich, 57 Jahre, Operation am 29.4.1958

Anamnese: Seit 6 Monaten Husten mit geringem Auswurf, Atembeschwerden; seit 8 Wochen öfters Hämoptoen. Raucher (10 - 12 Zigaretten/die seit 40 Jahren!)

Blutbefund: BKS 55/93, Hb 90 %, Ery 6,42, FI 0,7, Leuko 19100

Operationsbefund: Mandarinengrosser Tumor im Hilusbereich, der auf das Perikard breitflächig überging. Oberlappen sekundär entzündlich verändert und derb infiltriert. Auch der extraperikardiale Anteil der A. pulmonalis und der oberen Lungenvene völlig vom Tumor ummauert. Im oberen Mediastinum mehrere Metastasen.

Histologischer Befund: Dichte Infiltrierung durch grosse Nester plattenepithelähnlicher Zellen mit stellenweise atypischer Verhornung. Deutliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen. In der Umgebung dichte lympholeukozytäre Infiltrate.

Diagnose: Infiltrier. wachsendes stellenweise verhorntes Plattenepithel Ca.

Exitus am 9. postoperativen Tag.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 90 γ /g, DPNH 108 γ /g, DPN + DPNH 198 γ /g, DPN/DPNH 0,8

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 85 γ /g, DPNH 105 γ /g, DPN + DPNH 190 γ /g, DPN/DPNH 0,8

d) sonstige Tumorgewebe

Pat. Nr. 20, männlich, 29 Jahre, Operation am 17.4.1958

Anamnese: Erstmals 1946 Auftreten eines faustgrossen Tumors an der rechten Gesichtshälfte, als Neurofibromatosis Recklinghausen diagnostiziert. Nach Bestrahlung bis 1956 ohne Beschwerden. Auftreten eines Rezidivs im Nacken, 1956 operativ entfernt. 1957 erneutes Rezidiv, 2. Operation. Vor drei Monaten Auftreten eines erneuten Rezidivs im Nacken.

Blutbefund: BKS 7/21, Hb 93 %, Ery 4,24, FI 1,09, Leuko 8330

Operationsbefund: Männerfaustgrosser Tumor im Nacken zwischen linkem Ohr und Schädelmitte, eingewachsen in die Muskulatur, in sich aber abgegrenzt.

Histologischer Befund: Der Tumor besteht aus Zügen stellenweise ineinander verflochtener meist spindelig Zellen. Zwischen den Zellen wenig Faserewebe. Erhebliche Kernpolymorphie, reichlich Mitosen.

Diagnose: Polymorphzelliges Spindelzellsarkom.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 102 γ /g, DPNH 36 γ /g, DPN + DPNH 138 γ /g, DPN/DPNH 2,8

Pyridincoferment-Gehalt makroskopisch normales Gewebe:

DPN 120 μ /g, DPNH 32 μ /g, DPN + DPNH 152 μ /g, DPN/DPNH 3,8

Pat. Nr. 16, weiblich, 57 Jahre, Operation am 14.4.1958

Anamnese: 1920 Strumektomie. 1947 Operation einer Rezidivstruma. Erstmals im Jahre 1950 bemerkte die Patientin am Hals eine Geschwulst, die langsam zunahm. Seit 5 Jahren sei diese Geschwulst blaurot verfärbt. Später erhebliche Atembeschwerden.

Blutbefund: Ery 4,52, Hb 73 %, FI 0,8, Leuko 6200

Operationsbefund: Hühnereigrosser Knoten über der Trachea, z.T. nekrotisch, in Verbindung mit der rechts von der Trachea liegenden Struma. Die Struma ist sehr derb. Über der linken Clavicula eine kirschgrosse weiche Metastase.

Histologischer Befund: Schilddrüsenähnliches Gewebe mit stellenweise soliden Partien, stellenweise typische Follikelbildung mit wenig Kolloid. Erhebliche Kernpolymorphie, atypische Strukturen, vermehrt Mitosen.

Diagnose: Struma maligna.

Exitus 10 Wochen post operationem.

Sektionsbefund: Hühnereigrosser Tumor am linken Schilddrüsenlappen. Mandelgrosser polypöser Tumoreinbruch in die Trachea mit Stenosierung auf Bleistiftstärke. Zustand nach Röntgenbestrahlung und Tracheotomie. Über hühnereigrosse Metastase am Vertebralansatz der 4. und 5. Rippe. Mehrere Knochenmetastasen der WS. Einzelne bis kirschgrosse Metastasen der Lungen. Hämorrhagische nekrotisierende eitrige Tracheitis und Bronchitis. Konfluierende Bronchopneumonie (Aspirationspneumonie) in beiden Lungenunterlappen.

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 134 μ /g, DPNH 130 μ /g, DPN + DPNH 264 μ /g, DPN/DPNH 1,0

e) sonstige Operationsgewebe

Pat. Nr. 6, männlich, 33 Jahre, Operation am 24.3.1958

Anamnese: Seit 5 Jahren Magenbeschwerden, typisch für ein Magengeschwür; es wurde angeblich ein Ulcus ventriculi festgestellt. Wiederholte interne Behandlungen.

Blutbefund: BKS 6/15, Hb 92 %, Ery 5,12, FI 0,89, Leuko 7000

Operationsbefund: Entzündlich grob gefalteter Magen, ein Geschwür ist nicht nachzuweisen.

Histologischer Befund: Infiltrierung der Magenschleimhaut und Submukosa durch Lympho-, Leukozyten und Plasmazellen. Ein Ulcus ist nicht nachzuweisen.

Diagnose: Chronische erosive Gastritis.

Pyridincoferment-Gehalt Operationsgewebe:

DPN 112 μ /g, DPNH 108 μ /g, DPN + DPNH 220 μ /g, DPN/DPNH 1,0

Pat. Nr. 9, männlich, 59 Jahre, Operation am 26.3.1958

Anamnese: Seit 25 Jahren Magenbeschwerden, die sich immer wieder periodisch einstellen (Frühjahr und Herbst). Erste interne Behandlung 1954.

Blutbefund: BKS 4/12, auch die übrigen Befunde unauffällig.

Operationsbefund: Schleimhaut geschwollen, ein Ulcuskrater nicht nachweisbar, stärkere Verwachsungen und Adhäsionen im Pylorusbereich.

Histologischer Befund: Hyperplastische Magenschleimhaut mit zahlreichen Leistenpitzenerosionen. Dichte Infiltrierung durch Lympho-, Leukozyten und Plasmazellen. Perivaskuläre Rundzellansammlungen in der oedematös aufgelockerten Magenwand.

Diagnose: Chronische erosive Gastritis.

Pyridincoferment-Gehalt Operationsgewebe:

DPN 144 μ /g, DPNH 79 μ /g, DPN + DPNH 223 μ /g, DPN/DPNH 1,8

Pat. Nr. 15, weiblich, 45 Jahre, Operation am 11.4.1958

Anamnese: Seit 22 Jahren Magenbeschwerden, typisch für ein Ulcus; vor 11 Jahren wurde röntgenologisch erstmals ein Ulcus gesichert. Seit dieser Zeit nie beschwerdefrei.

Blutbefund: BKS 6/17, Ery 4,19, Hb 84 %, FI 1,0, Leuko 8400

Operationsbefund: Magen gut beweglich, das Ulcus ist nicht verwachsen mit dem Pankreas. Bulbus duodeni stark dilatiert, nahe am Pylorus eine alte Vorderwandnarbe.

Histologischer Befund: Erhebliche chronische hypertrophe Gastritis, viele Leistenpitzenerosionen, dichte Infiltrierung des Stromas durch Rundzellen, eosinophile Granulozyten und vor allem Plasmazellen. Stark entzündliches Oedem in der Submukosa. In den Lymphdrüsen starker Endothelkatarrh und entsprechende Retikulumzellschwellung. Oberflächliches Schleimhautulcus mit breitem Fibrin-, Leukozytenschorf und erheblicher Granulationsbildung am Ulcusrand.

Diagnose: Chronische hypertrophe Gastritis mit Erosionen, für Malignität kein Anhalt.

Pyridincoferment-Gehalt Operationsgewebe:

DPN 97 μ /g, DPNH 101 μ /g, DPN + DPNH 198 μ /g, DPN/DPNH 1,0

Pat. Nr. 24, männlich, 36 Jahre, Operation am 23.4.1958

Anamnese: Seit 8 Monaten Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus.

Blutbefund: BKS 115/176, Hb 82 %, Ery 3,94, FI 1,04, Leuko 7950

Operationsbefund: Leber geschwollen, grau bis dunkelbraun, derbe tumorartige Infiltration der Konvexität des rechten Leberlappens.

Histologischer Befund: Regelrechter Leberaufbau mit Ikterus; Gallethromben, in der Kupffer-Sternzellen und Leberzellen Gallepigment. Starke Vermehrung des groben Bindegewebes mit Gallengangswucherungen und chronischer Entzündung.

Diagnose: Echinokokkus multilocularis.

Exitus post operationem.

Pyridincoferment-Gehalt Lebergewebe:

DPN 242 μ /g, DPNH 217 μ /g, DPN + DPNH 459 μ /g, DPN/DPNH 1,1

Pat. Nr. 25, weiblich, 61 Jahre, Operation am 25.4.1958

Anamnese: 1927 Cholezystektomie. - Seit 4 Wochen ziehende Schmerzen im rechten Oberbauch, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust 4 kg.

Blutbefund: BKS 3/10, Hb 58 %, Ery 3,31, FI 0,87, Leuko 15100

Operationsbefund: Tumorartiges teils entzündliches Gebilde von Faustgrösse, das den Magen von hinten nach vorn gedrängt hat. Die Magenvorderwand lässt sich in ein kraterförmiges Gebilde an der kleinen Kurvatur einstülpen.

Histologischer Befund: Hochgradig atypische infiltrierende drüsige Wucherung mit hochgradiger Kernpolymorphie und reichlich atypischen Mitosen.

Diagnose: Adeno Ca (wahrscheinlich Gallenblase).

Pyridincoferment-Gehalt Tumorgewebe:

DPN 52 μ /g, DPNH x (das Zentrifugat war stark verfettet, es erfolgte keine Extinktion).

Pyridincoferment-Gehalt Lebergewebe:

DPN 229 μ /g, DPNH 159 μ /g, DPN + DPNH 388 μ /g, DPN/DPNH 1,4

Tabelle 1 (Magengewebe karzinomkranker Menschen):

TUMORGEWEBE

Pat. Nr.	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
3	42	72	114	0,6
4	77	58	135	1,3
5	45	72	117	0,6
7	105	76	181	1,4
8	75	94	169	0,8
12	110	72	182	1,5
19	75	87	162	0,9
29	72	108	180	0,7
31	39	112	151	0,3
32	90	101	191	0,9
34	67	108	175	0,6
35	105	94	199	1,1
36	42	90	132	0,5
37	55	97	152	0,6
38	75	76	151	1,0
10	55	141	196	0,4
11	100	101	201	1,0
13	119	65	184	1,8
14	139	90	229	1,5
28	80	83	163	1,0
30	70	79	149	0,9

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 78 γ /g, DPNH 89 γ /g, DPN + DPNH 167 γ /g, DPN/DPNH 0,9

MAKROSKOPISCH NORMALES GEWEBE

Pat. Nr.	DPN γ/g	DPNH γ/g	Summe γ/g	Quotient
3	65	72	137	0,9
4	x	94		
5	167	105	272	1,6
7	174	126	300	1,4
8	120	101	221	1,2
12	144	90	234	1,6
19	105	90	195	1,2
29	95	87	182	1,1
31	73	94	167	0,8
32	100	94	194	1,1
34	92	159	251	0,6
35	92	87	179	1,1
36	47	108	155	0,4
37	65	112	177	0,6
38	62	51	113	1,2
10	112	123	235	0,9
11	122	87	209	1,4
13	159	126	285	1,3
14	139	108	247	1,3
28	57	130	187	0,4
30	70	116	186	0,6

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 103 γ/g , DPNH 103 γ/g , DPN + DPNH 206 γ/g , DPN/DPNH 1,0

Tabelle 2 (Magengewebe ulcuskranker Menschen):

Pat. Nr.	DPN γ/g	DPNH γ/g	Summe γ/g	Quotient
6	112	108	220	1,0
9	144	79	223	1,8
15	97	101	198	1,0

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 118 γ/g , DPNH 96 γ/g , DPN + DPNH 214 γ/g , DPN/DPNH 1,2

Tabelle 3 (Colon karzinomkranker Menschen):

TUMORGEWEBE

Pat. Nr.	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
22	70	90	160	0,8
23	87	105	192	0,8
33	70	112	182	0,6

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 76 γ /g, DPNH 102 γ /g, DPN + DPNH 178 γ /g, DPN/DPNH 0,7

MAKROSKOPISCH NORMALES GEWEBE

Pat. Nr.	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
22	95	108	203	0,9
23	92	90	192	1,0
33	x	119		

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 94 γ /g, DPNH 106 γ /g, DPN + DPNH 200 γ /g, DPN/DPNH 0,9

Tabelle 4 (Lungen karzinomkranker Menschen):

TUMORGEWEBE

Pat. Nr.	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
1	87	51	138	1,7
2	110	58	168	1,9
27	90	108	198	0,8

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 96 γ /g, DPNH 72 γ /g, DPN + DPNH 168 γ /g, DPN/DPNH 1,3

MAKROSKOPISCH NORMALES GEWEBE

Pat. Nr.	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
1	47	25	72	1,9
2	45	18	63	2,5
27	85	105	190	0,8

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 59 γ /g, DPNH 49 γ /g, DPN + DPNH 108 γ /g, DPN/DPNH 1,2

Tabelle 5 (sonstige Tumorgewebe):

TUMORGEWEBE

Pat. Nr.	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
20	102	36	138	2,8
16	134	130	264	1,0
25	52	x		

MAKROSKOPISCH NORMALES GEWEBE

Pat. Nr.	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
20	120	32	152	3,8

Anmerkung: Bei Pat. Nr. 20 handelt es sich um ein polymorphzelliges Spindelzellsarkom. Für Pat. Nr. 16 (Struma maligna) und Pat. Nr. 25 (Adeno Ca der Gallenblase) stand kein makroskopisch normales Vergleichsgewebe zur Verfügung.

Tabelle 6 (sonstige Operationsgewebe):

Pat. Nr.	Gewebeart	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
17	Lunge A)	102	47	149	2,2
17	Lunge B)	100	54	154	1,9
24	Leber	242	217	459	1,1
25	Leber	229	159	388	1,4

Anmerkung: Pat. Nr. 17 lief klinisch unter der Diagnose "Bronchial Ca"; es handelte sich aber bei ihm um eine Pneumonie und Bronchitis. In obiger Tabelle bedeutet "Lunge A)" das entzündliche Gewebe, und "Lunge B)" das makroskopisch normale Gewebe.

Pat. Nr. 18, 21 und 26 sind Frauen mit Mamma Karzinomen. Bei der Aufarbeitung der entsprechenden Gewebe ergaben sich jedesmal unreine fette Zentrifugate, so dass eine exakte Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes nicht möglich war.

2. Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes in der Leber von Normal- und Tumorratten

a) Normalratten

Tabelle 7 (Leber von Normalratten):

Datum	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
8.3.	284	181	465	1,6
11.3.	304	231	535	1,3
12.3.	274	209	483	1,3
20.3.	289	177	466	1,6
27.3.	374	166	540	2,3
8.4.	227	144	371	1,6
18.4.	331	144	475	2,3
26.4.	291	184	475	1,6
3.7.	284	188	472	1,5

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 295 γ /g, DPNH 180 γ /g, DPN + DPNH 475 γ /g, DPN/DPNH 1,6

Tabelle 8 (Lunge von Normalratten):

Datum	DPN μ /g	DPNH μ /g	Summe μ /g	Quotient
13.3.	132	51	183	2,6
20.3.	129	94	223	1,4
8.4.	132	126	258	1,0
18.4.	154	152	306	1,0
10.6.	147	108	255	1,4

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 139 μ /g, DPNH 106 μ /g, DPN + DPNH 245 μ /g, DPN/DPNH 1,3

b) Tumorratten

Tabelle 9 (Leber und Lunge von Tumorratten):

Datum	Gewebeart	DPN μ /g	DPNH μ /g	Summe μ /g	Quotient	Tier.Nr.
21.7.	Leber	20	25	45	0,8	3714
13.12.	Leber	189	141	330	1,3	3715
13.12.	Leber	214	130	344	1,6	3713
13.12.	Lunge	80	90	170	0,9	3713

Anmerkung zu Tabelle 9:

Tier Nr. 3714 war im letzten Stadium der Krebserkrankung und stand unmittelbar vor dem Verenden. Bei der Untersuchung ergab sich ein sehr ausgedehntes Ca der Leber, teils derb, teils nekrotisch. Ausgedehnteste Metastasen befanden sich in beiden Lungen, leichtere Metastasen in beiden Nieren und in der Milz. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich ein äusserst malignes weitgehend entdifferenziertes Ca solidum mit hochgradiger Kernpolymorphie und vielen Mitosen. Ferner bestand ein erheblicher karzinomatöser Ascites.

Tier Nr. 3715 wies einen kleinen Primärtumor in der Leber auf. Metastasen waren nicht zu beobachten. Bei der Messung des Pyridincoferment-Gehaltes verwendeten wir prä-tumoröses Gewebe der Leber.

Tier Nr. 3713 zeigte einen kleinen Primärtumor in der Leber, der aber in beide Lungen schon Metastasen gesetzt hatte. Zur Messung des Pyridincoferment-Gehal-

tes der Leber diene uns auch hier prä-tumöröses Gewebe. Das zur Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes der Lunge verwendete Gewebe wies nekrotische Metastasen auf und war eitrig entzündlich verändert.

3. Bestimmung des Pyridincoferment-Gehaltes in der Leber von Normal- und Hungertauben

a) Normaltauben

Tabelle 10 (Leber von Normaltauben):

Datum	DPN γ /g	DPNH γ /g	Summe γ /g	Quotient
14.3.	456	199	655	2,3
24.4.	301	238	539	1,3
30.4.	319	162	481	2,0
6.5.	339	202	541	1,7
8.5.	421	202	623	2,1
10.6.	403	188	591	2,1
12.6.	334	147	481	2,3
23.6.	364	177	541	2,1
24.6.	366	191	557	1,9
1.7.	393	155	548	2,5
1.7.	371	199	570	1,9
7.7.	381	163	544	2,3
10.7.	346	144	490	2,4

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 368 γ /g, DPNH 182 γ /g, DPN + DPNH 550 γ /g, DPN/DPNH 2,0

b) Hungertauben

Tabelle 11 (Leber von Hungertauben):

Datum	DPN γ/g	DPNH γ/g	Summe γ/g	Quotient	Dauer der Hungerperiode
29.4.	381	181	562	2,1	72 Stunden
9.5.	411	152	563	2,7	72 Stunden
16.5.	334	166	500	2,0	72 Stunden
20.5.	496	188	684	2,6	72 Stunden
25.6.	408	170	578	2,4	72 Stunden
25.6.	393	155	548	2,5	72 Stunden
11.7.	401	181	582	2,2	90 Stunden
11.7.	451	199	650	2,3	100 Stunden

Das ergibt folgende Durchschnittswerte:

DPN 409 γ/g , DPNH 173 γ/g , DPN + DPNH 582 γ/g , DPN/DPNH 2,4

V) DISKUSSION

Die Vorgeschichte der von uns untersuchten Patienten zeigt, dass in etwa 40 % der Fälle mindestens der eine Elternteil ein Karzinomkranker war. Berücksichtigt man aber die Häufigkeit des Krebsleidens - in der Bundesrepublik Deutschland sterben jährlich etwa 150 000 Menschen an malignen Tumoren - so wollen wir die Frage einer erblichen Vorbelastung offen lassen. Die klinisch schon lange bekannte "Kurze Anamnese" insbesondere der Kranken mit Magenkarzinomen wurde durch unsere Untersuchungen erhärtet. Es verdient Beachtung, dass nur wenige Patienten vor der Krebserkrankung Magenbeschwerden in Form der Ulcuskrankheit hatten. Auch die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten und die sog. "Tumoranämie" der Karzinomträger spiegelt sich deutlich in unseren Befunden wieder.

Schwieriger und problematisch scheint uns die Deutung der z. T. recht unterschiedlichen Ergebnisse des Pyridincoferment-Gehaltes. Wir sind uns der Problematik unserer Methodik bewusst, ein Gewebstück aus dem Tumor mit einem Gewebsteil aus dem makroskopisch normalen Gewebe zu vergleichen. Eine Gewähr dafür, dass eine bestimmte Quantität von Krebszellen zur entsprechenden Menge gesunder Zellen in Bezug gebracht wird, erscheint uns unmöglich. Auch haben wir in unserer Arbeit das gesunde Vergleichsgewebe bewusst "makroskopisch normales" Gewebe genannt. In Wirklichkeit zeigen aber auch schon diese Zellen biochemische Abweichungen von der Norm (13). Es sei in diesem Zusammenhang nur darauf verwiesen, dass in präkanzerösen Stadien die Atmungsfermente um 80 % vermindert sind (13). Auch weisen bereits die "makroskopisch normalen" Zellen des Magens bei einem Magenkarzinom eine z. T. recht erheblich gesteigerte Milchsäurebildung auf (&).

Wir finden im Magen ulcuskranker Menschen eine durchschnittliche Cofermentsumme (DPN + DPNH) von 214 μ /g, dagegen beträgt die Cofermentsumme (DPN + DPNH) im "gesunden" Magen von Karzinomträgern 206 μ /g im Durchschnitt (vgl. Tabelle 2 mit Tabelle 1). Wir müssen ferner hinweisen, dass nur die weniger fortgeschrittenen Karzinomfälle einer chirurgischen Behandlung zugeführt werden können. Erfahrene Kliniker behaupten, dass nur 50 von 100 diagnostizierten Magenkarzinomen operabel sind. Das bedeutet für unsere Arbeit, dass die von uns untersuchten Tumorgewebe noch nicht weitgehend entdifferenziert waren und aus diesem Grunde grössere Veränderungen nicht aufweisen konnten. Wir finden eine durchschnittliche Cofermentsumme (DPN + DPNH) von 167 μ /g, im Kar-

(&) Bauer, R.: Klin Wschr., 1925 (s. Fürth, Lhrb. f. physiol. u. pathol. Chem., 1927, S. 573)

zinom des Magens und eine durchschnittliche Cofermentsumme von 206 μ /g bzw. 214 μ /g im "normalen" Magen. Damit können wir feststellen, dass der Pyridincoferment-Gehalt des Tumorgewebes erniedrigt ist: er beträgt in unserem Fall nur etwa 80 % des Pyridincoferment-Gehaltes des "normalen" Magens. Vor allem ist die oxydierte Form des Pyridinnukleotids in maligne entarteten Zellen vermindert (vgl. Tabelle 1 mit Tabelle 2). Besonders eindrucksvolle Beispiele sind die Befunde von Pat. Nr. 5, 7, 8, 10, 12, 13, 22, 30 und 34. Bei Berücksichtigung des Blutbefundes und vor allem des Operations- und histologischen Befundes zeigt es sich deutlich, dass es sich um Karzinome handelt, die besonders maligne entartet waren, also z. T. schon umfangreichere Metastasen gesetzt hatten und in die Umgebung eingebrochen waren. Das bedeutet: der Pyridincoferment-Gehalt nimmt ab im Verlauf der malignen Entartung der Zelle. Insgesamt war nur in drei Fällen der Coferment-Gehalt des "normalen" Gewebes niedriger als der des Tumorgewebes, wenn wir eine Fehlergrenze von etwa 10 % berücksichtigen. Einschränkend müssen wir aber dazu darauf hinweisen, dass in zwei dieser Fälle das "gesunde" Gewebe erheblich entzündlich und anthrakotisch-emphysematisch verändert (vgl. die histologischen Befunde von Pat. Nr. 1 und 2) war.

Von Interesse ist auch der Vergleich des DPN/DPNH Quotienten. Er ist in den Tumorgeweben in 16 Fällen kleiner, 5 mal gleich und 5 mal grösser als in den "normalen" Vergleichsgeweben. Das bedeutet: in Tumorgeweben nimmt vor allem das oxydierte DPN ab, die reduzierte Form (DPNH) nimmt relativ zu.

Die offensichtlichsten Veränderungen finden wir aber in den maligne entarteten Leberzellen der Tumorratten. Wir finden eine durchschnittliche Cofermentsumme (DPN + DPNH) in der Leber von Normalratten von 475 μ /g, in der Leber von Tumorratten von 330 μ /g, 344 μ /g oder sogar 45 μ /g. Ein so erheblicher Schwund des Pyridinnukleotids wird uns verständlich, wenn wir uns den Allgemeinzustand und vor allem den histologischen Befund der Leber dieses Tieres vergegenwärtigen. Der maligne Prozess war bei keinem der von uns untersuchten Patienten so weit fortgeschritten: das Tier befand sich im letzten Stadium seiner Krebserkrankung, unmittelbar vor dem Verenden.

In Übereinstimmung mit englischen und amerikanischen Autoren (2), (4), (5) haben wir einen durchschnittlichen DPN/DPNH Quotienten der gesunden Rattenleber von 1,6 gefunden, Helmreich und andere sogar von 2,3 (8). Bei Hepatomratten ergab sich uns ein DPN/DPNH Quotient von 1,3 und 0,8. Damit beobachten wir auch in der Leber von Tumorratten eine Abnahme des oxydierten DPN und eine relative Zunahme des DPNH.

Unter diesen Aspekten vermögen wir eine weitgehende Übereinstimmung mit den

Ergebnissen anderer Autoren festzustellen, die von einem erniedrigten Pyridincoferment-Gehalt der Tumoren berichten (2), (3) und (9).

Mit der morphologischen Entdifferenzierung und damit mit der Malignität des Wachstumsexcesses (Borst) scheint weitgehend eine Abnahme des Pyridinnukleotid-Gehaltes einherzugehen, ja eine Verminderung des gesamten Coferment- und ATP-Gehaltes überhaupt, wie andere Untersuchungen an unserem Institut gezeigt haben. Dabei spielt möglicherweise die veränderte Kern-Plasma-Relation bei maligne entarteten Zellen eine entscheidende Rolle. Da die Pyridinnukleotide vor allem an das Plasma locker gebunden zu sein scheinen, könnte die erhebliche Kernvergrößerung und die damit verbundene Zytoplasmaabnahme der Tumorzellen für die niedrigen DPN-Werte verantwortlich sein. Kennzeichen der Krebszelle ist der bedeutsame Differenzierungsverlust zugunsten des ungezügelter Wachstums. Es ist zu diskutieren, ob das enthemmte Wachstum autonomer Zellen nicht zur Ausbildung morphologisch primitiver Zellvarianten führt, die aufgrund ihres primitiven degenerierten Aufbaues einen verminderten Gehalt an Pyridinnukleotiden aufweisen. Wie schon in der Themastellung ausführlich erwähnt, bilden die Tumorzellen auch in Sauerstoffatmosphäre Milchsäure (aerobe Glykolyse der Tumorzellen). Offenbar scheint bei ihnen die Pasteurreaktion, d. h. die hemmende Wirkung der Atmung auf die Gärung, gestört zu sein. Die Tumorzellen sind in energetischer Hinsicht von der durch die Milchsäurebildung freiwerdenden Energie der Kohlenhydrate abhängig. Diese ist aber nur ein Teil der bei der Atmung gebildeten Energie: Siebert berichtet, dass die Energieausbeute über die Milchsäurebildung nur etwa 4 % (!) der bei der Atmung gewonnenen beträgt (13). Es ist offensichtlich, dass die Tumorzellen besonders energiearm sind. Damit besteht allem Anschein nach eine enge Beziehung zwischen dem verminderten Pyridincoferment-Gehalt und der Energiearmut autonomer Zellen. Die Synthese der Pyridincofermente ist von der vorhandenen Energie, i. e. von dem Vorrat der Zellen an ATP, abhängig. Untersuchungen des ATP-Gehaltes von Tumorgewebe, die parallel zu unseren und an denselben Operationsgeweben durchgeführt wurden, zeigten, dass der ATP-Gehalt in Tumorgewebe erheblich reduziert ist. Insbesondere war zu sehen, dass Karzinomgewebe mit einem verminderten ATP-Gehalt auch einen niedrigen Pyridinnukleotid-Gehalt aufwiesen. Umgekehrt war der ATP- und DPN-Gehalt der Bronchialkarzinome höher als der der "gesunden" Vergleichsgewebe. Diese energetischen Beziehungen scheinen uns die folgenschwerste Ursache des geringen Pyridincoferment-Gehaltes von Tumorzellen zu sein.

Die relative Zunahme des reduzierten Pyridincoferments (DPNH) und damit ein Überangebot von Wasserstoffdonatoren lässt allgemein auf eine Beschleunigung der stofflichen Umsetzungen schliessen, die ja in der Tat bei maligne entarteten Zellen und überhaupt bei jedem rasch wachsenden Gewebe nachzuweisen ist. Andererseits könnte aber auch die gesteigerte Milchsäurebildung mit der DPNH-Zunahme

in kausalem Zusammenhang stehen: das Pyridinnukleotid ist das Coferment der Milchsäuredehydrogenase. Wahrscheinlich ist das zügellose Tumorstadium ganz allgemein durch seine beschleunigten stofflichen Umsetzungen für den vermehrten DPNH-Gehalt verantwortlich zu machen.

Diese Hypothese scheint *e contrario* durch die erniedrigten DPNH-Werte in der Leber von Hungertieren bekräftigt zu werden. Wir fanden in der Leber von Hungertauben einen durchschnittlichen DPN/DPNH Quotienten von 2,4 (maxim. 2,7; minimal 2,0). Die Leber von Normaltauben weist dagegen einen DPN/DPNH Quotienten zwischen 1,3 und 2,5 auf, im Durchschnitt 2,0. Im Hungerzustand finden wir einen durchschnittlichen DPN-Gehalt von 409 μ /g, einen durchschnittlichen DPNH-Gehalt von 173 μ /g und eine Summe von 582 μ /g; die mittleren Werte bei der Normaltaube sind: DPN 368 μ /g, DPNH 182 μ /g, Summe 550 μ /g. Der Gesamtcoferment-Gehalt ist nahezu konstant gleich in Hunger- und Normalzustand unter Berücksichtigung einer entsprechenden Fehlergrenze (10 %). Selbst eine Hungerperiode von maximal 100 Stunden bewirkte nichts anderes als einen vergrößerten DPN/DPNH Quotienten. Damit stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit den von anderen Autoren berichteten (7). Diese erhalten einen Anstieg des DPN/DPNH Quotienten in der Leber von Hungerratten von 2,3 auf maximal 9,8. Es ist problematisch, diese bedeutsamen Veränderungen des DPN/DPNH Quotienten in der Leber von Hungerratten mit denen von uns in der Leber von Hungertauben zu vergleichen. Aufgrund umfangreicher Untersuchungen in unserem Labor haben wir eine deutliche Hemmung der Fettsynthese in der Leber dieser Tiere gefunden. Der Ablauf der Nahrungsaufnahme und -verarbeitung ist aber bei Ratten und Tauben schon allein durch den ganz verschiedenen Aufbau ihres Verdauungstraktes völlig different. Vor allem wirkt sich der Nahrungsentzug bei Tauben nicht so abrupt aus. Das könnte unsere nicht so ausgeprägten Ergebnisse erklären.

Hunger führt - wie schon in der Themastellung ausführlich besprochen - zu einem Stop der Glykolyse. Im anaeroben Teil des Kohlenhydratabbaues findet eine Dehydrierung statt, im aeroben vier. Der Ausfall dieser Dehydrierungen könnte die erniedrigten DPNH-Konzentrationen im Hungerzustand erklären. Dieselben Erscheinungen treten im Diabeteszustand auf, wenn die Bildung des Insulins - eines in die Phosphorylierungsvorgänge eingreifenden Prinzips - gestört ist. Der Mangel an reduzierenden Cofermenten oder überhaupt an Wasserstoffdonatoren schränkt die Fettsynthese ein und führt zur Ausbildung von Ketokörpern. Damit ist eine exakt definierte fermentative Beziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und eine Abhängigkeit der Ketokörperbildung vom Pyridincoferment-Gehalt gegeben.

Zusammenfassend können wir sagen, dass mit der malignen Entartung und damit

mit der morphologischen Entdifferenzierung von Tumorzellen der Pyridincoferment-Gehalt sinkt. Die vermehrte Milchsäurebildung scheint primär nicht durch einen Mangel an Codehydrase I bedingt zu sein; sie ist schon vor der Abnahme der Pyridincofermente und vor allem auch allgemein in jedem rasch wachsenden Gewebe nachweisbar. Der "energetisch bedingten Coferment-Insuffizienz" steht aber eine relative Zunahme des DPNH in maligne entarteten Zellen gegenüber. In der Leber von Hungertauben findet sich ein erhöhter DPN/DPNH Quotient als Ausdruck einer mangelnden Glykolyse und eines ungenügenden Fettaufbaues.

VI) ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Methode für die DPN- und DPNH-Bestimmung wird beschrieben. DPN ist säurestabil, DPNH alkalistabil. Die Arbeitsvorschrift zur Messung des DPN- und DPNH-Gehaltes in lebenden Zellen und Geweben wird angegeben.
2. Untersucht wurde der Pyridincoferment-Gehalt in Operationsgeweben von Karzinomkranken, in der Leber von Normal- und Hepatomratten und in der Leber von Normal- und Hungertauben.
3. Es wurden verschiedenen Arten von malignen Tumoren berücksichtigt.
4. Bei 14 Karzinomkranken ist die Cofermentsumme (DPN + DPNH) im Tumorgewebe niedriger als im makroskopisch normalen Vergleichsgewebe, in 9 Fällen ist sie gleich (einschliesslich einer Fehlergrenze von 10 %) und nur 3 mal wird im Tumorgewebe eine höhere Cofermentsumme beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle wird in den maligne entarteten Geweben eine Abnahme des DPN/DPNH Quotienten gefunden, die aus einer Abnahme der oxydierten und einer relativen Zunahme der reduzierten Form des Pyridincoferments zu resultieren scheint.
5. Die Leber von Normalratten weist einen bedeutend höheren DPN- und DPNH-Gehalt auf als die Leber von Hepatomratten. In einem extremen Fall beträgt die Cofermentsumme (DPN + DPNH) der maligne entarteten Leberepithelien nur etwa 10 % der Cofermentsumme der normalen Rattenleber. In der normalen Rattenleber wird ein DPN/DPNH Quotient von 1,6, in der Leber von Hepatomratten von 1,3 und 0,8 beobachtet.
6. Die Abnahme des Pyridincoferment-Gehaltes in Zellen von malignen Tumoren wird mit der fortschreitenden Entdifferenzierung dieser Zellen und damit einem primitiven morphologischen Aufbau in kausalen Zusammenhang gebracht. Die energiearme Karzinomzelle vermag die Synthese der Pyridinnukleotide nur mangelhaft durchzuführen. Die relative DPNH-Zunahme und damit die Veränderung des DPN/DPNH Quotienten in den maligne entarteten Zellen wird mit einem Mangel an Wasserstoffakzeptoren ("Cytochromdefekt"), der gesteigerten Milchsäurebildung und einer Beschleunigung der stofflichen Umsetzungen zu erklären versucht.
7. Der DPN- und DPNH-Gehalt in der Leber von Normal- und Hungertauben wurde im Zusammenhang mit Untersuchungen der Fettsynthese dieser Tiere bestimmt.
8. Die Cofermentsumme (DPN + DPNH) in der Leber von Normal- und Hunger-

tauben weist keine bedeutsamen Unterschiede auf. Im Hungerzustand ist der DPN-Gehalt höher, der DPNH-Gehalt niedriger im Vergleich zur normalen Stoffwechsellage. Bei Hungertauben wird ein DPN/DPNH Quotient von 2,0 bis 2,7, im Durchschnitt 2,4, gefunden. Der DPN/DPNH Quotient in der Leber von Normaltauben schwankt zwischen 1,3 und 2,5; der Durchschnittsquotient ist 2,0.

9. Die erniedrigten DPNH- und erhöhten DPN-Werte im Hungerzustand werden mit einem Stop der Glykolyse in kausalen Zusammenhang gebracht. Dabei tritt ein Mangel an Wasserstoffdonatoren und besonders an DPNH auf. Der Mangel an reduzierten Pyridincofermenten schränkt die Fettsynthese ein, da diese von reduktiven Vorgängen abhängig ist. In diesem Zusammenhang wird auf eine Beziehung zwischen den Pyridincofermenten und dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und der Bildung von Ketokörpern aufmerksam gemacht.

VII) LITERATUR

1. Büchner, Franz: Allgemeine Pathologie, Verlag Urban & Schwarzenberg, München und Berlin 1956, 555 S.
2. Carruthers, C. and Suntzeff, V.:
The Distribution of Pyridine Nucleotides in Cellular Fractions of Some Normal and Malignant Tissues. Cancer Research, Vol. 14, No. 1, pp. 29-33, January 1954.
3. v. Euler, Hans und Skarzynski, Bol.:
Biochemie der Tumoren. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1942, 260 S.
4. Glock, Gertrude und McLean, Patricia:
Levels of Oxidized and Reduced Diphosphopyridine Nucleotide and Triphosphopyridine Nucleotide in Animal Tissues. Biochem. Journ., Vol. 61, No. 3, pp. 388-390, 1955.
5. Glock, Gertrude and McLean, Patricia:
Effects of Hormones on Levels of Oxidized and Reduced Diphosphopyridine Nucleotide and Triphosphopyridine Nucleotide in Liver and Diaphragm.. Biochem. Journ., Vol. 61, No. 3, pp. 397-402, 1955.
6. Hadow, Alexander: The Biochemistry of Cancer. Annual Review of Biochemistry, Vol. 24, pp. 689-742, 1955.
7. Helmreich, E., Holzer, H., Lamprecht, W. und Goldschmidt, S.:
Bestimmung stationärer Zwischenstoffkonzentrationen. II. Die Entstehung der Ketokörper und ihre Beziehung zur Glykolyse. Sonderdruck aus Hoppe-Seyler's Ztschr. f. physiol. Chem., 297.Bd., 1954.
8. Holzer, H., Goldschmidt, S., Lamprecht, W. und Helmreich, E.:
Bestimmung stationärer Zwischenstoffkonzentrationen. I. Bestimmung stationärer DPN/DPNH Konzentrationen in lebenden Zellen und Geweben. Sonderdruck aus Hoppe-Seyler's Ztschr. f. physiol. Chem., 297.Bd., 1954.

9. Jedeikin, Lillian and Weinhouse, Sidney:

Metabolism of Neoplastic Tissue. VI. Assay of Oxidized and Reduced Diphosphopyridine Nucleotide in Normal and Neoplastic Tissues. Journ. Biol. Chem. 213, 271, März 1955.

10. Jung, Heinrich:

Krebs und Lebenshaltung im Lichte der Zellatmung. Werk-Verlag Banaschewski, München-Gräfelfing 1957, 142 S.

11. Lehnartz, Emil:

Einführung in die chemische Physiologie. Springer Verlag 1952, 549 S.

12. Leuthardt, Franz:

Lehrbuch der physiologischen Chemie. Walter de Gruyter & Co./Berlin 1957, 908 S.

13. Siebert, Günther:

Biochemische Untersuchungen an Krebszellen. Vortrag gehalten auf der Wissenschaftlichen Tagung der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein Westfalen e.V. am 5. März 1955 in Düsseldorf, 15 S.

14. Warburg, Otto:

Über den Stoffwechsel von Tumoren. Verlag von Julius Springer Berlin 1926, 263 S.

LEBENS LAUF

Am 8. Dezember 1933 wurde ich, Joachim Nossen, in Beuthen als Sohn des Bilanzbuchhalters und Geschäftsführers Edmund Viktor Nossen und seiner Ehefrau Martha, geborene Fischer, geboren.

Von April 1940 bis Juli 1944 besuchte ich in Beuthen die Volksschule und von August 1944 bis Januar 1945 das dortige Realgymnasium.

Im Januar 1945 verliessen wir - bedingt durch die Kriegsergebnisse - meine Geburtsstadt und gelangten im Juli 1945 nach Oberbayern.

Hier besuchte ich zunächst die Volksschule und konnte erst im September 1948 den Besuch einer höheren Schule fortsetzen. Ich besuchte das humanistische Gymnasium in Gars a. Inn und in Günzburg a. Donau, seit 1953 das Wilhelms-gymnasium in München. Hier legte ich auch im Juni 1954 die Reifeprüfung ab.

Seit dem Wintersemester 1954/55 studierte ich Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Hier legte ich auch im Wintersemester 1956/57 die ärztliche Vorprüfung mit Note I = sehr gut und im Anschluss an das Wintersemester 1959/60 das medizinische Staatsexamen mit Note I = sehr gut ab.

Seit September 1960 bin ich auf der chirurgischen Abteilung eines grösseren Krankenhauses in Dortmund tätig.



